



⑬ BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENTAMT

⑫ **Offenlegungsschrift**
⑩ **DE 196 43 037 A 1**

⑤ Int. Cl.⁶:
C 07 D 271/06
C 07 D 413/04
C 07 D 413/14
A 61 K 31/41

⑦ Aktenzeichen: 196 43 037.2
② Anmeldetag: 18. 10. 96
④ Offenlegungstag: 23. 4. 98

DE 196 43 037 A 1

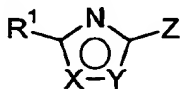
⑦ Anmelder:
Boehringer Ingelheim KG, 55218 Ingelheim, DE

⑦ Erfinder:
Brenner, Michael, Dipl.-Chem. Dr., 55411 Bingen,
DE; Maier, Roland, Dipl.-Chem. Dr., 88400 Biberach,
DE; Wienrich, Marion, Dipl.-Biol. Dr., 64331
Weiterstadt, DE; Weiser, Thomas, Dipl.-Biol. Dr.,
55268 Nieder-Olm, DE; Palluk, Rainer, Dipl.-Chem.
Dr., 55411 Bingen, DE; Bechtel, Wolf-Dietrich, Dr.,
55437 Appenheim, DE; Sagrada, Angelo, Dr.,
Milano, IT; Ensinger, Helmut, Dipl.-Chem. Dr., 55218
Ingelheim, DE; Pschorn, Uwe, Dr. Dr., 55126 Mainz,
DE; Cesana, Raffaele, Dr., Milano, IT

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

⑤ Neue Oxadiazole, Verfahren zu ihrer Herstellung sowie deren Verwendung als Arzneimittel

⑤ Die Erfindung betrifft Oxadiazol-Derivate der allgemeinen Formel (I)



(I)

wobei X, Y, Z und R¹ wie in der Beschreibung und in den Ansprüchen dargelegt definiert sind, Verfahren zu ihrer Herstellung und deren Verwendung als Arzneimittel.

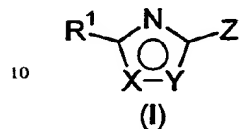
DE 196 43 037 A 1

DE 196 43 037 A 1

Beschreibung

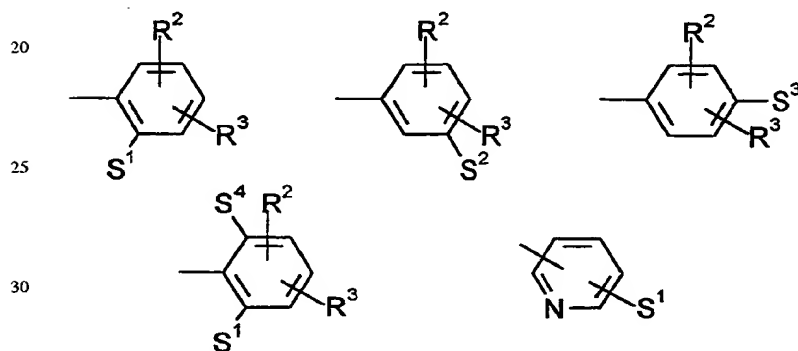
Die Erfindung betrifft neue Oxadiazol-Derivate, Verfahren zu ihrer Herstellung sowie deren Verwendung als Arzneimittel.

Die neuen Oxadiazol-Derivate besitzen die Struktur der allgemeinen Formel (I)



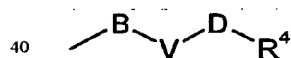
worin

15 X und Y Sauerstoff oder Stickstoff, wobei X und Y nicht beide gleichzeitig Sauerstoff oder Stickstoff sind, Z ein Rest der Formel

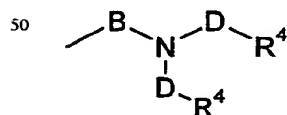


35 worin

S¹ ein Rest der Formel

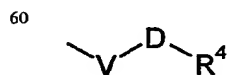


worin V Sauerstoff, Schwefel oder NR⁷ bedeutet und B und D, gleich oder verschieden, eine C₁-C₁₀-Alkyl-, C₂-C₁₀-Alkenyl- oder C₂-C₁₀-Alkynyl-Brücke repräsentieren, die durch -CN, -CHO, -COOR⁷, -CONHSO₂R⁷, -CONR⁵R⁶, -CH=NOR⁷, -COR⁸, -CH(OR⁷)R⁸, -CH(OR⁷)₂, -CH=CH-R⁹, -NR⁵R⁶, -NHCOR⁷, -NHCONR⁵R⁶, -NHCOOR⁷, -OR⁷, -OCOR⁷, -OCOOR⁷, -OCONR⁵R⁶, -SR⁷, -SO₂R⁷, -SOR⁷, -SO₂R⁷, -SO₃H, -SO₂NR⁵R⁶, Halogen, 1,3-Dioxolan oder 1,3-Dioxan substituiert sein kann, S¹ ein Rest der Formel

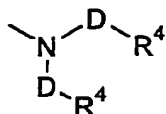


55

wobei B und D die oben genannte Bedeutung aufweisen und die beiden Gruppen D sowie die beiden Reste R⁴ gleich oder verschieden sind S¹ ein Rest der Formel



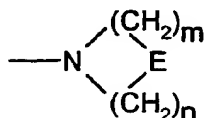
wobei V und D die oben genannte Bedeutung aufweisen, S¹ ein Rest der Formel



5

wobei D die oben genannte Bedeutung aufweist und die beiden Gruppen D sowie die beiden Reste R^4 gleich oder verschieden sind,
 S^1 ein Rest der Formel

10



15

in dem E Sauerstoff, Schwefel oder NR^7 bedeutet (mit $n, m = 1, 2$ oder 3 und $n+m \geq 2$), wobei der Rest gegebenenfalls substituiert ist durch Halogen, $=\text{O}$, $-\text{OR}^7$, $-\text{OCOR}^7$ oder einen oder mehrere C_1 - C_4 -Alkyl-, C_2 - C_6 -Alkenyl- oder C_2 - C_6 -Alkynyl-Reste;
 S^2 ein Rest der Formel

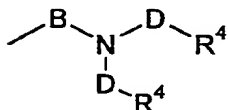
20



25

wobei B, V und D die oben genannte Bedeutung aufweisen,
 S^2 ein Rest der Formel

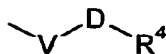
30



35

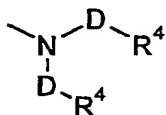
wobei B und D die oben genannte Bedeutung aufweisen und die beiden Gruppen D sowie die beiden Reste R^4 gleich oder verschieden sind
 S^2 ein Rest der Formel

40



wobei V und D die oben genannte Bedeutung aufweisen,
 S^2 ein Rest der Formel

45



50

wobei D die oben genannte Bedeutung aufweist und die beiden Gruppen D sowie die beiden Reste R^4 gleich oder verschieden sind;
 S^3 ein Rest der Formel

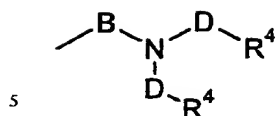
55



60

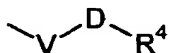
wobei B, V und D die oben genannte Bedeutung aufweisen,
 S^3 ein Rest der Formel

65



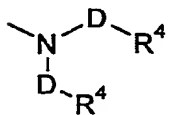
wobei B und D die oben genannte Bedeutung aufweisen und die beiden Gruppen D sowie die beiden Reste R^4 gleich oder verschieden sind,
 S^3 ein Rest der Formel

10



15 wobei V und D die oben genannte Bedeutung aufweisen,
 S^3 ein Rest der Formel

20



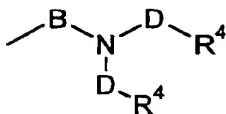
25 wobei D die oben genannte Bedeutung aufweist und die beiden Gruppen D sowie die beiden Reste R^4 gleich oder verschieden sind;
 S^4 ein Rest der Formel

30



wobei B, V und D die oben genannte Bedeutung aufweisen,
 S^4 ein Rest der Formel

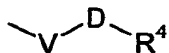
35



40

wobei B und D die oben genannte Bedeutung aufweisen und die beiden Gruppen D sowie die beiden Reste R^4 gleich oder verschieden sind
 S^4 ein Rest der Formel

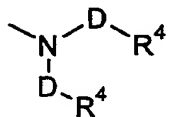
45



50

wobei V und D die oben genannte Bedeutung aufweisen,
 S^4 ein Rest der Formel

55



60

wobei D die oben genannte Bedeutung aufweist und die beiden Gruppen D sowie die beiden Reste R^4 gleich oder verschieden sind;

R^1 Wasserstoff, ein C_1 - C_{10} -Alkyl-, C_2 - C_{10} -Alkenyl- oder C_2 - C_{10} -Alkynyl-Rest, der gegebenenfalls ein- oder mehrfach durch -CN, -CHO, -COOR⁷, -CONHSO₂R⁷, -CONR⁵R⁶, -CH=NOR⁷, -COR⁸, -CH(OR⁷)R⁸, -CH(OR⁷)₂, -CH=CH-R⁹, -NR⁵R⁶, -NHCOR⁷, -NHCONR⁵R⁶, -NHCOOR⁷, =O, -OR⁷, -OCOR⁷, -OCOOR⁷, -OCONR⁵R⁶, -SR⁷, -SO₂R⁷, -SOR⁷, -SO₂R⁷, -SO₃H, -SO₂NR⁵R⁶, Halogen, 1,3-Dioxolan oder 1,3-Dioxan substituiert ist,

65

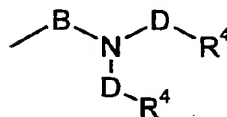
R^1 Phenyl, das gegebenenfalls direkt oder über eine Alkylidenbrücke mit 1 bis 4 C-Atomen ein-, zwei- oder dreifach durch einen oder mehrere der Reste Halogen, -C₁-C₄-Alkyl, -CF₃, -CHO, -COOR⁷, -CONR⁵R⁶, -CONHSO₂R⁷, -CR⁷=NOR⁷,

DE 196 43 037 A 1

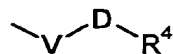
-COR⁸, -CH(OH)R⁸, -CH(OR⁷)₂, -CH=CH-R⁹, -NR⁵R⁶, -NO₂, -C₁-C₄-Alkyl-NR⁵R⁶, -NHCOR⁷, -NHCOOR⁷, -NHCOR⁷R⁶, -NH-SO₂-R⁷, -OR⁷, -OCOR⁷, OCONR⁵R⁶, -SR⁷, -SOR⁷, -SO₂R⁷, -SO₃H, -SO₂NR⁵R⁶ oder durch einen Rest der Formel



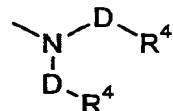
wobei B, V oder D die oben genannte Bedeutung aufweisen, substituiert ist, R¹ Phenyl, das durch einen Rest der Formel



substituiert ist, wobei B und D die oben genannte Bedeutung aufweisen und die beiden Gruppen D sowie die beiden Reste R⁴ gleich oder verschieden sind, R¹ Phenyl, das durch einen Rest der Formel



substituiert ist, wobei V und D die oben genannte Bedeutung aufweisen, R¹ Phenyl, das durch einen Rest der Formel



substituiert ist, wobei D die oben genannte Bedeutung aufweist und die beiden Gruppen D sowie die beiden Reste R⁴ gleich oder verschieden sind,

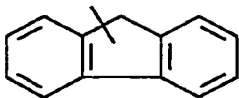
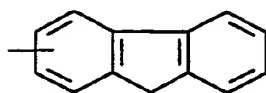
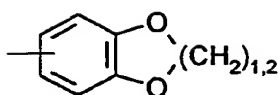
R¹ Phenyl-C₁-C₆-alkyl-, bevorzugt Phenyl-C₁-C₄-alkyl-, Phenyl-C₂-C₆-alkenyl- oder Phenyl-C₂-C₆-alkinyl-, wobei der Phenylring gegebenenfalls entweder direkt oder über eine Alkylenbrücke mit 1 bis 4 C-Atomen substituiert ist durch einen oder mehrere, bevorzugt einen der Reste, Halogen, -C₁-C₄-Alkyl-, -CF₃, -CHO, -COOR⁷, -CONR⁵R⁶, -CONHSO₂R⁷, -CR⁷=NOR⁷, -COR⁸, -CH(OH)R⁸, -CH(OR⁷)₂, -CH=CH-R⁹, -NR⁵R⁶, -NO₂, -C₁-C₄-Alkyl-NR⁵R⁶, -NHCOR⁷, -NHCOOR⁷, -NHCONR⁵R⁶, -NH-SO₂-R⁷, -OR⁷, -OCOR⁷, -OCONR⁵R⁶, -SR⁷, -SOR⁷, -SO₂R⁷, -SO₃H oder -SO₂NR⁵R⁶,

R¹ C₃-C₇-Cycloalkyl-C₁-C₆-alkyl-, C₃-C₇-Cycloalkyl-C₂-C₆-alkenyl-, C₃-C₇-Cycloalkyl-C₂-C₆-alkinyl-, wobei der Cycloalkylrest gegebenenfalls entweder direkt oder über eine Alkylenbrücke mit 1 bis 4 C-Atomen substituiert ist durch einen oder mehrere - bevorzugt einen - der Reste -CN, -CH=O, -COOR⁷, -CONHSO₂R⁷, -CONR⁵R⁶, -CH=NOR⁷, -COR⁸, -CH(OR⁷)R⁸, -CH(OR⁷)₂, -CH=CH-R⁹, -NR⁵R⁶, -NHCOR⁷, -NHCONR⁵R⁶, -NHCOOR⁷, =O, -OR⁷, -OCOR⁷, -OCOOR⁷, -OCONR⁵R⁶, -SR⁷, -SO₂R⁷, -SOR⁷, -SO₂R⁷, -SO₃H, -SO₂NR⁵R⁶, Halogen, 1,3-Dioxolan oder 1,3-Dioxan, R¹ einen Rest der Formel M-, M-C₁-C₆-Alkyl-, M-CONH-C₁-C₆-Alkyl-, M-CONH-C₂-C₆-Alkenyl-, M-CONH-C₂-C₆-Alkinyl-, M-NH-CO-C₁-C₆-Alkyl-, M-NH-CO-C₁-C₆-Alkenyl-, M-NH-CO-C₁-C₆-Alkinyl-, M-C₂-C₆-Alkenylen- oder M-C₂-C₆-Alkinylen-, wobei M ein C- oder N-verknüpfter 5, 6 oder 7-gliedriger Heterocyclus ist, der ein oder mehrere Heteroatome aus der Gruppe Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel enthält und gegebenenfalls ein oder mehrfach, bevorzugt einfach durch Phenyl, substituiertes Phenyl, Benzyl, substituiertes Benzyl, C₁-C₄-Alkyl, Halogen, -OR⁷, -CN, -NO₂, -NH₂, -CH₂NR⁵R⁶, -OH, =O, ein Ketal, Ethylketal, -COOH, -SO₃H, -COOR⁷, -CONR⁵R⁶, -COR⁸, -SO₂-R⁷ oder -CONR⁵R⁶ substituiert sein kann,

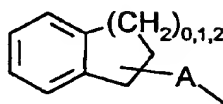
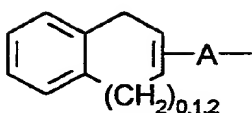
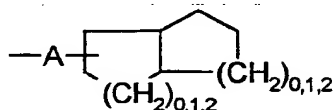
R¹ C₃-C₇-Cycloalkyl, das gegebenenfalls durch -CN, -CHO, -COOR⁷, -CONHSO₂R⁷, -CONR⁵R⁶, -CH=NOR⁷, -COR⁸, -CH(OR⁷)R⁸, -CH(OR⁷)₂, -CH=CH-R⁹, -NR⁵R⁶, -NHCOR⁷, -NHCONR⁵R⁶, -NHCOOR⁷, =O, -OR⁷, -OCOR⁷, -OCOOR⁷, -OCONR⁵R⁶, -SR⁷, SO₂R⁷, -SOR⁷, -SO₂R⁷, -SO₃H, -SO₂NR⁵R⁶, Halogen, 1,3-Dioxolan oder 1,3-Dioxan substituiert ist,

R¹ ein gegebenenfalls durch C₁-C₄-Alkyl, bevorzugt Methyl substituiert Norbornan-, Norbornen-, ein C₃-C₆-Dicycloalkyl-methyl-, bevorzugt Dicyclopropylmethyl-, Adamantan- oder Noradamantan-Rest,

R¹ ein gegebenenfalls substituiert Rest der Formel



R¹ ein gegebenenfalls substituierter Rest der Formel



wobei A eine Einfachbindung oder ein Alkyl, ein Alkenyl oder ein Alkynyl mit bis zu 6, bevorzugt mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen in der Kette ist,

R¹ ein [3,3,0]-Bicyclooctan, bevorzugt ein [3,3,0]-Bicyclooctan-2-yl;

R² und R³ die gleich oder verschieden sein können Wasserstoff, Mercapto, NR⁵R⁶, Halogen, Nitro, CF₃, -OR⁷, -SR⁷, COOR⁷, ein C₁-C₁₀-Alkyl-, C₂-C₁₀-Alkenyl- oder C₂-C₁₀-Alkynyl-Rest, der gegebenenfalls durch -CN, -CHO, -COOR⁷, -CONHSO₂R⁷, -CONR⁵R⁶, -CH=NOR⁷, -COR⁸, -CH(OR⁷)R⁸, -CH(OR⁷)₂, -CH=CH-R⁹, -NR⁵R⁶, -NHCOR⁷, -NHCONR⁵R⁶, -NHCOOR⁷, =O, -OR⁷, -OCOR⁷, -OCONR⁵R⁶, -SR⁷, -SO₂R⁷, -SOR⁷, -SO₂R⁷, -SO₃H, -SO₂NR⁵R⁶, Halogen, 1,3-Dioxolan oder 1,3-Dioxan substituiert ist oder

R² und R³ C₆-C₁₀-Aryl, bevorzugt Phenyl, Aryl-C₁-C₆-alkyl, bevorzugt Benzyl, C₆-C₁₀-Aryloxy, bevorzugt Phenylloxy,

R² und R³ zusammen einen Rest der allgemeinen Formel



wobei G einen ankondensierten, einfach oder mehrfach – bevorzugt mehrfach – ungesättigten 5, 6 oder 7-gliedrigen Ring darstellt, der ein oder mehrere Heteroatome aus der Gruppe Sauerstoff, Stickstoff oder Schwefel enthalten kann und gegebenenfalls durch OR⁷, NR⁵R⁶, Halogen, CN, Nitro, CF₃, COOR⁷, C₁-C₁₀-Alkyl, C₂-C₁₀-Alkenyl oder C₂-C₁₀-Alkynyl substituiert ist;

R⁴ Hydroxy, Halogen, Nitro, CF₃, CN, Mercapto, C₁-C₆-Alkylmercapto, C₆-C₁₀-Aryl, bevorzugt Phenyl, Aryl-C₁-C₆-alkyl, bevorzugt Benzyl, Aryl-C₂-C₆-alkylenyl oder Aryl-C₂-C₆-alkynyl, wobei der aromatische Ring ein- oder mehrfach durch Halogen, -C₁-C₄-Alkyl, -CF₃, -CHO, -COOR⁷, -CONR⁵R⁶, -CONHSO₂R⁷, -CR⁷=NOR⁷, -COR⁸, -CH(OH)R⁸, -CH(OR⁷)₂, -CH=CH-R⁹, -NR⁵R⁶, -NO₂, -C₁-C₄-Alkyl-NR⁵R⁶, -NHCOR⁷, -NHCOOR⁷, -NHCONR⁵R⁶, -NH-SO₂-R⁷, -OR⁷, -OCOR⁷, -OCONR⁵R⁶, -SR⁷, -SOR⁷, -SO₂R⁷, -SO₃H oder -SO₂NR⁵R⁶ substituiert ist,

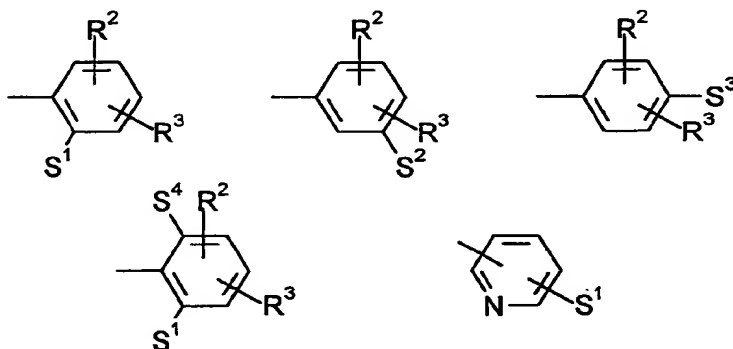
R⁴ Aryl-C₁-C₆-alkyloxy, bevorzugt Benzylloxy, wobei der aromatische Ring ein- oder mehrfach durch Halogen, -C₁-C₄-Alkyl, -CF₃, -CHO, -COOR⁷, -CONR⁵R⁶, -CONHSO₂R⁷, -CR⁷=NOR⁷, -COR⁸, -CH(OH)R⁸, -CH(OR⁷)₂, -CH=CH-R⁹, -NR⁵R⁶, -NO₂, -C₁-C₄-Alkyl-NR⁵R⁶, -NHCOR⁷, -NHCOOR⁷, -NHCONR⁵R⁶, -NH-SO₂-R⁷, -OR⁷, -OCOR⁷, -OCONR⁵R⁶, -SR⁷, -SOR⁷, -SO₂R⁷, -SO₃H oder -SO₂NR⁵R⁶ substituiert ist,

R⁴ C₆-C₁₀-Aryloxy, bevorzugt Phenylloxy, wobei der aromatische Ring ein- oder mehrfach durch Halogen, -C₁-C₄-Alkyl, -CF₃, -CHO, -COOR⁷, -CONR⁵R⁶, -CONHSO₂R⁷, -CR⁷=NOR⁷, -COR⁸, -CH(OH)R⁸, -CH(OR⁷)₂, -CH=CH-R⁹, -NR⁵R⁶, -NO₂, -C₁-C₄-Alkyl-NR⁵R⁶, -NHCOR⁷, -NHCOOR⁷, -NHCONR⁵R⁶, -NH-SO₂-R⁷, -OR⁷, -OCOR⁷, -OCONR⁵R⁶, -SR⁷, -SOR⁷, -SO₂R⁷, -SO₃H oder -SO₂NR⁵R⁶ substituiert sein kann,

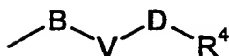
R⁴ ein 5, 6 oder 7-gliedriger Heterocyclus, der als Heteroatom ein oder mehrere Atome aus der Gruppe Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel enthält, über ein C-Atom angeknüpft ist und gegebenenfalls ein oder mehrfach, bevorzugt einfach, durch Benzyl, C₁-C₄-Alkyl, Halogen, -OR⁷, -CN, -NO₂, -NH₂, -CH₂NR⁵R⁶, -OH, =O, ein Ketal, Ethylenketal, -COOH,

DE 196 43 037 A 1

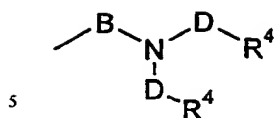
-SO₃H, -COOR⁷, -CONR⁵R⁶, -COR⁸, -SO₂R⁷ oder -CONR⁵R⁶ substituiert sein kann,
R⁴ ein C₁-C₁₀-Alkyloxy-, C₂-C₁₀-Alkenyloxy- oder C₂-C₁₀-Alkinyloxy-Rest, der gegebenenfalls durch -CN, -ClO, -COOR⁷, -CONHSO₂R⁷, -CONR⁵R⁶, -CH=NOR⁷, -COR⁸, -CH(OR⁷)R⁸, -CH(OR⁷)₂, -CH=CH-R⁹, -NR⁵R⁶, -NHCOR⁷, -NHCONR⁵R⁶, -NHCOOR⁷, =O, -OR⁷, -OCOR⁷, -OCOOR⁷, -OCONR⁵R⁶, -SR⁷, -SO₂R⁷, -SOR⁷, -SO₂R⁷, -SO₃H, -SO₂NR⁵R⁶, Halogen, 1,3-Dioxolan oder 1,3-Dioxan substituiert ist,
R⁴ C₃-C₈-Cycloalkyloxy, bevorzugt Cyclopentyloxy oder Cyclohexyloxy, welches gegebenenfalls durch =O, -OR⁷ oder OCOR⁷ substituiert ist,
R⁴ ein Amin der Formel NR⁵R⁶;
R⁵ Wasserstoff, C₃-C₆-Cycloalkyl, ein C₁-C₁₀-Alkyl-, bevorzugt C₁-C₄-Alkyl-, C₂-C₁₀-Alkenyl-, bevorzugt C₂-C₆-Alkenyl, oder C₂-C₁₀-Alkynyl-, bevorzugt C₁-C₄-Alkynyl-Rest, der gegebenenfalls durch Hydroxy, Phenyl, substituiertes Phenyl, Benzyl, substituiertes Benzyl, -NR⁷R⁷, wobei die beiden Reste R⁷ gleich oder verschieden sein können, C₁ bis C₈-bevorzugt C₁ bis C₄-Alkoxy substituiert sein kann,
R⁵ C₆-C₁₀-Aryl, bevorzugt Phenyl, das gegebenenfalls durch Halogen, -OR⁷, C₁-C₄-Alkyl, bevorzugt -CH₃, -NR⁷R⁷, wobei die beiden Reste R⁷ gleich oder verschieden sein können, -SO₃H, oder -COOR⁷ substituiert ist;
R⁶ Wasserstoff, eine gegebenenfalls substituierte Cycloalkylgruppe mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen, eine verzweigte oder unverzweigte Alkyl-, Alkenyl- oder Alkynylgruppe mit bis zu 10, bevorzugt 1-4 Kohlenstoffatomen, die gegebenenfalls durch Hydroxy, Phenyl, substituiertes Phenyl, Benzyl, substituiertes Benzyl, -NR⁷R⁷, wobei die beiden Reste R⁷ gleich oder verschieden sein können, C₁ bis C₈, bevorzugt C₁ bis C₄-Alkoxy substituiert sein kann,
R⁶ C₆-C₁₀-Aryl, bevorzugt Phenyl, das gegebenenfalls durch Halogen, -OR⁷, C₁-C₄-Alkyl, bevorzugt -CH₃, -NR⁷R⁷, wobei die beiden Reste R⁷ gleich oder verschieden sein können, -SO₃H, oder -COOR⁷ substituiert ist, oder
R⁵ und R⁶ bilden zusammen mit dem Stickstoffatom einen gesättigten oder ungesättigten 5- oder 6-Ring, der als weitere Heteroatom Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel enthalten kann, wobei der Heterocyclen durch eine verzweigte oder unverzweigte Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, bevorzugt Methyl substituiert sein kann oder einen der folgenden Reste tragen kann
-(CH₂)_n-Phenyl, -(CH₂)_n-NH₂, -(CH₂)_n-NH-C₁-C₄-Alkyl, -(CH₂)_n-N(C₁-C₈-Alkyl)₂, -(CH₂)_n-NHCOOR⁷ (n = 1, 2, 3, 4), Halogen, -OR⁷, -CN, -NO₂, -NR⁷R⁷, wobei die beiden Reste R⁷ gleich oder verschieden sein können, -SO₃H, -COOR⁷, -CONR⁵R⁶, wobei die beiden Reste R⁷ gleich oder verschieden sein können, -SO₂-R⁷, =O oder ein Ketal -bevorzugt -O-CH₂-CH₂-O-;
R⁷ Wasserstoff, C₁-C₄-Alkyl, C₂-C₄-Alkenyl, C₂-C₄-Alkynyl, einen Benzyl- oder Phenyl-Rest, der gegebenenfalls ein- oder mehrfach substituiert ist durch OH, Chlor, Brom oder OCH₃;
R⁸ C₁-C₄-Alkyl, C₂-C₄-Alkenyl, C₂-C₄-Alkynyl, Phenyl, Benzyl, C₃-C₆-Cycloalkyl;
R⁹ -COOR⁷, -CH₂OR⁷, -CONR⁵R⁶, Wasserstoff, C₁-C₄-Alkyl oder Phenyl bedeuten, gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, ihrer Enantiomere, in Form ihrer Diastereomere und ihrer Gemische, sowie gegebenenfalls ihrer pharmakologisch unbedenklichen Säureadditionssalze.
Bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I) worin
X und Y Sauerstoff oder Stickstoff, wobei X und Y nicht beide gleichzeitig Sauerstoff oder Stickstoff sind,
Z ein Rest der Formel



worin
S¹ ein Rest der Formel



worin V Sauerstoff, Schwefel oder NR⁷ bedeutet und B und D, gleich oder verschieden, eine C₁-C₄-Alkyl-, C₂-C₄-Alkenyl- oder C₂-C₄-Alkynyl-Brücke repräsentieren, die durch -OR⁷, -NR⁵R⁶ oder Halogen, bevorzugt Fluor, Chlor oder Brom substituiert ist,
S¹ ein Rest der Formel

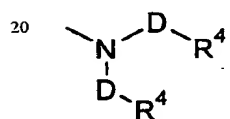


wobei B und D die oben genannte Bedeutung aufweisen und die beiden Gruppen D sowie die beiden Reste R^4 gleich oder verschieden sind

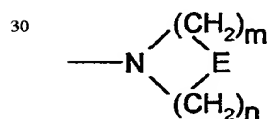
10 S^1 ein Rest der Formel



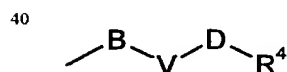
wobei V und D die oben genannte Bedeutung aufweisen,
 S^1 ein Rest der Formel



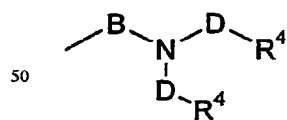
25 wobei D die oben genannte Bedeutung aufweist und die beiden Gruppen D sowie die beiden Reste R^4 gleich oder verschieden sind,
 S^1 ein Rest der Formel



35 in dem E Sauerstoff, Schwefel oder NR^7 darstellt (mit $n, m = 1, 2$ oder 3 und $n+m > 2$) und der Rest gegebenenfalls substituiert ist durch Halogen, bevorzugt Fluor, Chlor oder Brom, $=O$, $-OR^7$ oder einen oder mehrere C_1-C_4 -Alkyl-Reste;
 S^2 ein Rest der Formel



wobei B, V und D die oben genannte Bedeutung aufweisen,
 S^2 ein Rest der Formel

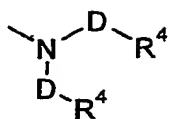


55 wobei B und D die oben genannte Bedeutung aufweisen und die beiden Gruppen D sowie die beiden Reste R^4 gleich oder verschieden sind
 S^2 ein Rest der Formel



wobei V und D die oben genannte Bedeutung aufweisen,
 S^2 ein Rest der Formel

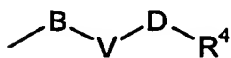
65



5

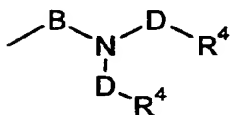
wobei D die oben genannte Bedeutung aufweist und die beiden Gruppen D sowie die beiden Reste R^4 gleich oder verschieden sind;
 S^3 ein Rest der Formel

10



15

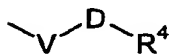
wobei B, V und D die oben genannte Bedeutung aufweisen,
 S^3 ein Rest der Formel



20

wobei B und D die oben genannte Bedeutung aufweisen und die beiden Gruppen D sowie die beiden Reste R^4 gleich oder verschieden sind
 S^3 ein Rest der Formel

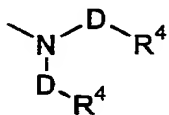
25



30

wobei V und D die oben genannte Bedeutung aufweisen,
 S^3 ein Rest der Formel

35



40

wobei D die oben genannte Bedeutung aufweist und die beiden Gruppen D sowie die beiden Reste R^4 gleich oder verschieden sind;
 S^4 ein Rest der Formel

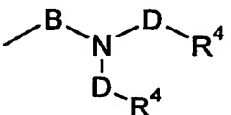
45



50

wobei B, V und D die oben genannte Bedeutung aufweisen,
 S^4 ein Rest der Formel

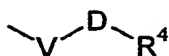
55



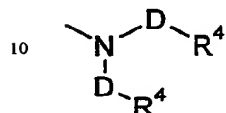
60

wobei B und D die oben genannte Bedeutung aufweisen und die beiden Gruppen D sowie die beiden Reste R^4 gleich oder verschieden sind,
 S^4 ein Rest der Formel

65



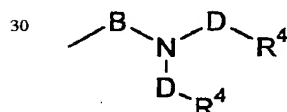
- 5 wobei V und D die oben genannte Bedeutung aufweisen,
 S⁴ ein Rest der Formel



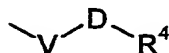
- 15 wobei D die oben genannte Bedeutung aufweist und die beiden Gruppen D sowie die beiden Reste R⁴ gleich oder verschieden sind;
 R¹ Wasserstoff, ein C₁-C₄-Alkyl-, bevorzugt Methyl-, C₂-C₄-Alkenyl- oder C₂-C₄-Alkynyl-Rest, der gegebenenfalls durch -OR⁷, -NR⁵R⁶, Halogen, bevorzugt Fluor, Chlor oder Brom, -COOR⁷ substituiert ist,
 R¹ Phenyl, das gegebenenfalls ein oder mehrfach durch einen oder mehrere der Reste Halogen, bevorzugt Fluor, Chlor
 20 oder Brom -C₁-C₄-Alkyl, -CF₃, -CR⁷=NOR⁷, -NR⁵R⁶, -NO₂, -OR⁷ oder durch einen Rest der Formel



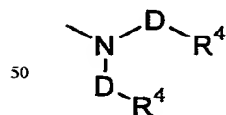
- 25 wobei B, V und D die obenangegebene Bedeutung aufweisen substituiert ist,
 R¹ Phenyl, das durch einen Rest der Formel



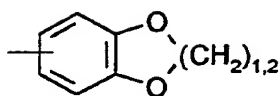
- 35 substituiert ist, wobei B und D die oben genannte Bedeutung aufweisen und die beiden Gruppen D sowie die beiden Reste R⁴ gleich oder verschieden sind,
 R¹ Phenyl, das durch einen Rest der Formel



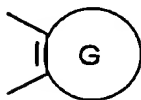
- 40 substituiert ist, wobei V und D die oben genannte Bedeutung aufweisen,
 45 R¹ Phenyl, das durch einen Rest der Formel



- substituiert ist, wobei D die oben genannte Bedeutung aufweist und die beiden Gruppen D sowie die beiden Reste R⁴
 55 gleich oder verschieden sind,
 R¹ Phenyl-C₁-C₄-alkyl-, bevorzugt Benzyl, Phenyl-C₂-C₄-alkenyl- oder Phenyl-C₂-C₄-alkinyl-, wobei der Phenylring
 gegebenenfalls ein oder mehrfach substituiert ist durch Halogen, bevorzugt Fluor, Chlor oder Brom, -C₁-C₄-Alkyl,
 -CF₃, -CR⁷=NOR⁷, -NR⁵R⁶, -NO₂ oder -OR⁷,
 R¹ einen Rest der Formel M-, M-C₁-C₄-Alkyl-, M-C₂-C₄-Alkenyl- oder M-C₂-C₄-Alkynyl-, wobei M ein C- oder
 60 N-verknüpfter 5 oder 6-gliedriger Heterocyclus ist, der ein oder mehrere Heteroatome aus der Gruppe Stickstoff, Sauerstoff
 oder Schwefel enthält und gegebenenfalls ein oder mehrfach, bevorzugt einfach durch Benzyl, C₁-C₄-Alkyl, bevorzugt
 Methyl, Halogen, bevorzugt Fluor, Chlor oder Brom, -OR⁷, -NR⁵R⁶, oder =O substituiert sein kann,
 R¹ C₃-C₇-Cycloalkyl, bevorzugt Cyclopropyl oder Cyclopentyl, das gegebenenfalls durch =O oder -OR⁷ substituiert ist,
 wobei der Cycloalkyl-Rest gegebenenfalls über eine C₁-C₄-Alkyl-Brücke verknüpft sein kann,
 65 R¹ ein gegebenenfalls durch C₁-C₄-Alkyl, bevorzugt Methyl substituierter Norbornan-, Norbornen-, ein C₃-C₆-Dicycloalkyl-methyl-,
 bevorzugt Dicyclopropylmethyl-, Adamantan- oder Noradamantan-Rest,
 R¹ ein gegebenenfalls ein oder mehrfach durch Halogen, OII oder Methoxy substituierter Rest der Formel



R^2 und R^3 die gleich oder verschieden sein können Wasserstoff, Hydroxy, Amino, bevorzugt NR^5R^6 , Halogen, bevorzugt Fluor, Chlor oder Brom, C_1 - C_4 -Alkyloxy, bevorzugt Methoxy, C_1 - C_4 -Alkyl, R^2 und R^3 zusammen einen Rest der allgemeinen Formel



wobei G einen ankondensierten, einfach oder mehrfach – bevorzugt mehrfach – ungesättigten 5 oder 6-gliedrigen Ring darstellt, der ein Heteroatom aus der Gruppe Sauerstoff oder Stickstoff enthalten kann;

R^4 OR⁷, CN oder NR^5R^6 ;

R^5 Wasserstoff, C_3 - C_6 -Cycloalkyl, ein C_1 - C_4 -Alkyl-, C_2 - C_4 -Alkenyl- oder C_2 - C_4 -Alkynyl-Rest, der gegebenenfalls durch Hydroxy, Phenyl oder $-NR^7R^7$, wobei die beiden Reste R^7 gleich oder verschieden sein können, substituiert sein kann

R^5 Phenyl, das gegebenenfalls durch Halogen, bevorzugt Fluor, Chlor oder Brom, Hydroxy, Methoxy, Methyl oder $-NR^7R^7$, wobei die beiden Reste R^7 gleich oder verschieden sein können, substituiert ist;

R^6 Wasserstoff, C_3 - C_6 -Cycloalkyl, ein C_1 - C_4 -Alkyl-, C_2 - C_4 -Alkenyl- oder C_2 - C_4 -Alkynyl-Rest, der gegebenenfalls durch Hydroxy, Phenyl oder $-NR^7R^7$, wobei die beiden Reste R^7 gleich oder verschieden sein können, substituiert sein kann,

R^6 Phenyl, das gegebenenfalls durch Halogen, bevorzugt Fluor, Chlor oder Brom, Hydroxy, Methoxy, Methyl oder $-NR^7R^7$, wobei die beiden Reste R^7 gleich oder verschieden sein können, substituiert ist, oder

R^5 und R^6 bilden zusammen mit dem Stickstoffatom einen gesättigten oder ungesättigten 5- oder 6-Ring, der als weitere Heteroatome Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel enthalten kann, wobei der Heterocyclus durch Benzyl oder durch eine verzweigte oder unverzweigte Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, bevorzugt Methyl substituiert sein kann;

R^7 Wasserstoff, C_1 - C_4 -Alkyl, C_2 - C_4 -Alkenyl, C_2 - C_4 -Alkynyl, einen Benzyl- oder Phenyl-Rest, der gegebenenfalls ein- oder mehrfach substituiert ist durch OH, Methoxy oder Halogen, bevorzugt Fluor, Chlor oder Brom;

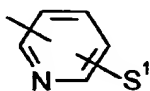
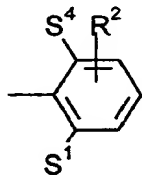
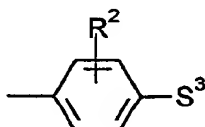
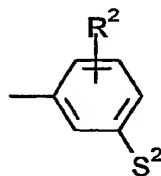
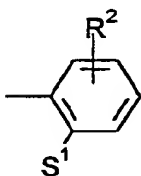
R^8 C_1 - C_4 -Alkyl, C_2 - C_4 -Alkenyl, C_2 - C_4 -Alkynyl, Phenyl, Benzyl oder C_3 - C_6 -Cycloalkyl;

R^9 $-COOR^7$, $-CH_2OR^7$, $-CONR^5R^6$, Wasserstoff, C_1 - C_4 -Alkyl oder Phenyl, bedeuten, gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, ihrer Enantiomere, in Form ihrer Diastereomere und ihrer Gemische, sowie gegebenenfalls ihrer pharmakologisch unbedenklichen Säureadditionssalze.

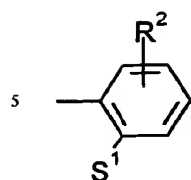
Besonders bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I) worin

X und Y Sauerstoff oder Stickstoff, wobei X und Y nicht beide gleichzeitig Sauerstoff oder Stickstoff sind,

Z ein Rest der Formel



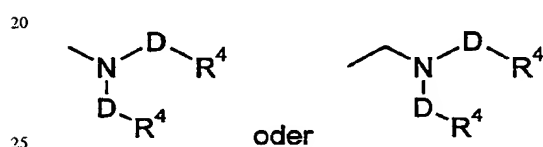
bevorzugt



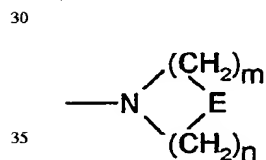
10 worin
S¹ ein Rest der Formel



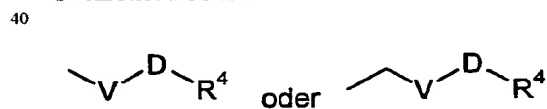
mit der Maßgabe, daß V Sauerstoff, Schwefel oder NR⁷ ist und D eine C₁-C₄-Alkyl-Brücke repräsentiert,
S¹ ein Rest der Formel



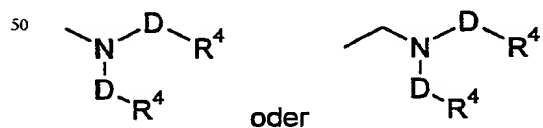
wobei D die oben genannte Bedeutung aufweist und die beiden Gruppen D sowie die beiden Reste R⁴ gleich oder verschieden sind,
S¹ ein Rest der Formel



in dem E Sauerstoff oder NR⁷ darstellt (mit n,m=1 oder 2 und n+m>2);
S² ein Rest der Formel



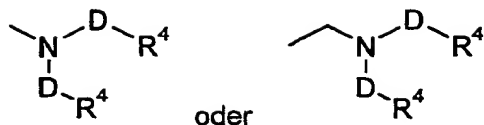
wobei V und D die oben genannte Bedeutung aufweisen,
S² ein Rest der Formel



wobei D die oben genannte Bedeutung aufweist und die beiden Gruppen D sowie die beiden Reste R⁴ gleich oder verschieden sind;
S³ ein Rest der Formel



wobei V und D die oben genannte Bedeutung aufweisen,
S³ ein Rest der Formel



5

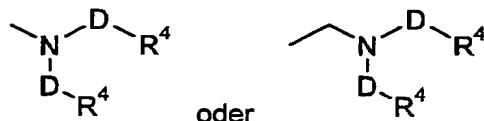
wobei D die oben genannte Bedeutung aufweist und die beiden Gruppen D sowie die beiden Reste R^4 gleich oder verschieden sind;
 S^4 ein Rest der Formel

10



15

wobei V und D die oben genannte Bedeutung aufweisen,
 S^4 ein Rest der Formel

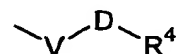


20

25

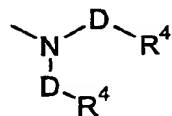
wobei D die oben genannte Bedeutung aufweist und die beiden Gruppen D sowie die beiden Reste R^4 gleich oder verschieden sind;
 R^1 Methyl, Benzyl oder Phenyl, wobei der Phenylring ein oder mehrfach durch einen oder mehrere der Reste Fluor, Chlor oder Brom, $-C_1-C_4$ -Alkyl, $-CF_3$, $-CR^7=NOR^7$, $-NR^5R^6$, $-NO_2$ oder $-OR^7$ substituiert sein kann,
 R^1 Phenyl, das durch einen Rest der Formel

30



35

substituiert ist, mit der Maßgabe, daß V Sauerstoff oder NR^7 ist und D eine C_1-C_4 -Alkyl-Brücke repräsentiert,
 R^1 Phenyl, das durch einen Rest der Formel

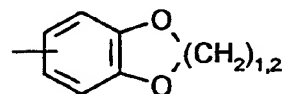


40

45

substituiert ist, wobei D die oben genannte Bedeutung aufweist und die beiden Gruppen D sowie die beiden Reste R^4 gleich oder verschieden sind
 R^1 ein C- oder N-verknüpfter 5 oder 6-gliedriger Heterocyclus, der ein oder mehrere Heteroatome aus der Gruppe Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel enthält und gegebenenfalls ein oder mehrfach durch Benzyl, Methyl, Fluor, Chlor, Brom oder Hydroxy substituiert sein kann,
 R^1 Cyclopropyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl, die gegebenenfalls durch = O oder $-OR^7$ substituiert sind,
 R^1 Norboman, Norbornen, Dicyclopropylmethyl, Adamantan oder Noradamantan, die gegebenenfalls durch Methyl substituiert sind,
 R^1 ein Rest der Formel

55



60

R^1 -CII=CII-Phenyl, wobei der Phenylring durch Methoxy oder Hydroxy substituiert sein kann;
 R^2 Wasserstoff, Fluor, Chlor, Brom, C_1-C_4 -Alkyloxy, C_1-C_4 -Alkyl oder Hydroxy;
 R^4 CN oder NR^5R^6 ;

65

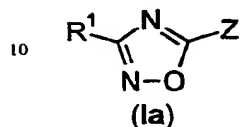
R^5 Wasserstoff, C_1-C_3 -Alkyl, Benzyl oder Phenyl;
 R^6 Wasserstoff, C_1-C_3 -Alkyl, Benzyl oder Phenyl; oder

R^5 und R^6 bilden zusammen mit dem Stickstoffatomeinen gesättigten oder ungesättigten 5- oder 6-Ring, der als weitere Heteroatome Stickstoff oder Sauerstoff enthalten kann, wobei der Heterocyclus ein oder mehrfach durch Methyl substi-

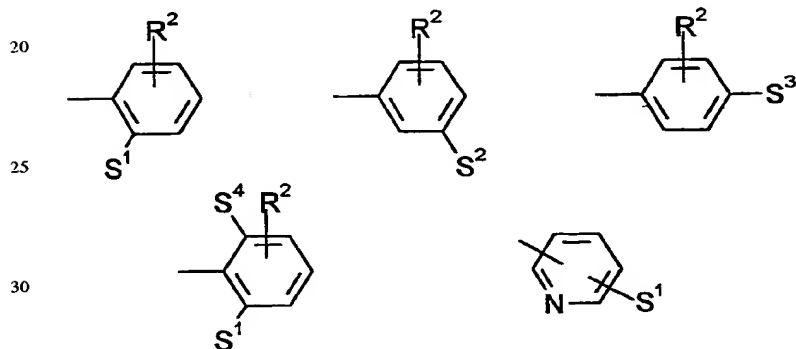
tuiert sein kann;

R⁷ Wasserstoff, C₁-C₄-Alkyl, ein Benzyl- oder Phenyl-Rest, wobei der Phenylring gegebenenfalls ein- oder mehrfach substituiert ist durch OH, Fluor, Chlor, Brom oder OCH₃, bedeuten, gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, ihrer Enantiomere, in Form ihrer Diastereomere und ihrer Gemische, sowie gegebenenfalls ihrer pharmakologisch unbedenklichen Säureadditionssalze.

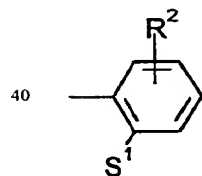
- 5 Von besonderem Interesse sind Verbindungen der allgemeinen Formel (Ia)



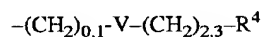
- 15 worin
Z ein Rest der Formel



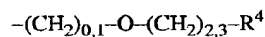
- 35 bevorzugt



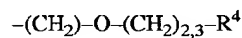
- 45 worin
S¹ ein Rest der Formel



- 50 wobei V entweder Sauerstoff, Schwefel oder NR⁷ repräsentiert,
S¹ Piperazin-1-yl, 4-Methyl-piperazin-1-yl oder 4-Benzyl-piperazin-1-yl;
S² ein Rest der Formel



- 55 S³ ein Rest der Formel



- 60 S³ ein Rest der Formel



S⁴ ein Rest der Formel

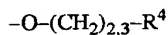
- 65 (CH₂)_{0,1} O (CH₂)_{2,3} R⁴

R¹ Methyl, Cyclopropyl, Cyclopentyl, Benzyl oder Phenyl, wobei der Phenylring ein oder mehrfach durch einen oder

DE 196 43 037 A 1

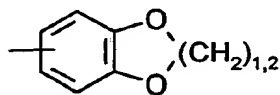
mehrere der Reste Fluor, Chlor, Brom, $-C_1-C_4$ -Alkyl, $-CF_3$, $-CMe=NOH$, $-NR^5R^6$, $-NO_2$ oder $-OR^7$ substituiert sein kann,

R^1 Phenyl, das durch einen Rest der Formel



substituiert ist,

R^1 Furan, Thiophen, Pyridin oder Pyrrol, die gegebenenfalls ein- oder mehrfach durch Methyl substituiert sein können, R^1 ein Rest der Formel



R^1 Norbornan, Norbornen, Adamantan oder Noradamantan,

$R^1-CH=CH$ -Phenyl, wobei der Phenylring durch Hydroxy substituiert sein kann;

R^2 Wasserstoff, Fluor, Chlor, Brom, C_1-C_4 -Alkyloxy, C_1-C_4 -Alkyl oder Hydroxy;

R^4 CN oder NR^5R^6 ,

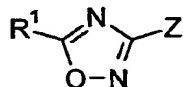
R^4 N-Morpholinyl, N-Pyrrolidinyl, N-Piperidinyl, N-Piperazinyl, 4-Methylpiperazin-1-yl oder 4-Benzylpiperazin-1-yl;

R^5 Wasserstoff, C_1-C_3 -Alkyl, Benzyl oder Phenyl;

R^6 Wasserstoff, C_1-C_3 -Alkyl, Benzyl oder Phenyl;

R^7 Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Propyl, iso-Propyl, Butyl, tert.-Butyl, ein Benzyl- oder Phenyl-Rest, wobei der Phenylring gegebenenfalls ein- oder mehrfach substituiert ist durch OH oder OCH_3 , bedeuten, gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, ihrer Enantiomere, in Form ihrer Diastereomere und ihrer Gemische, sowie gegebenenfalls ihrer pharmakologisch unbedenklichen Säureadditionssalze.

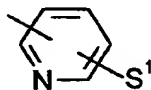
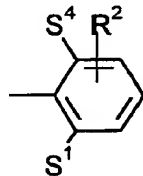
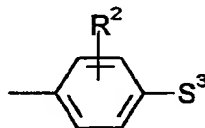
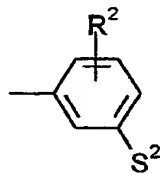
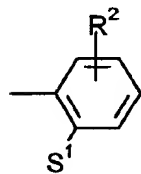
Von besonderem Interesse sind ferner Verbindungen der allgemeinen Formel (Ib)



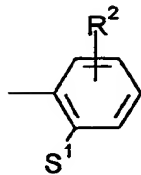
(Ib)

worin

Z ein Rest der Formel



bevorzugt



worin

S¹ ein Rest der Formel

-(CH₂)_{0,1}-V-(CH₂)_{2,3}-R⁴

wobei V entweder Sauerstoff, Schwefel oder NR⁷ repräsentiert,

S¹ Piperazin-1-yl, 4-Methyl-piperazin-1-yl oder 4-Benzyl-piperazin-1-yl;

S² ein Rest der Formel

(CH₂)_{0,1} O (CH₂)_{2,3} R⁴

S³ ein Rest der Formel

-(CH₂)_{0,1}-O-(CH₂)_{2,3}-R⁴

S³ ein Rest der Formel

-O-(CH₂)₂-R⁴

S⁴ ein Rest der Formel

-(CH₂)_{0,1}-O-(CH₂)_{2,3}-R⁴

R¹ Methyl, Cyclopropyl, Cyclopentyl, Benzyl oder Phenyl, wobei der Phenylring ein oder mehrfach durch einen oder mehrere der Reste Fluor, Chlor, Brom, -C₁-C₄-Alkyl, -CF₃, -CMe=NOH, -NR⁵R⁶, -NO₂ oder -OR⁷ substituiert sein kann,

R¹ Phenyl, das durch einen Rest der Formel

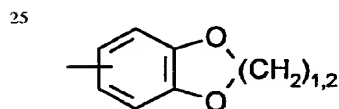
-O-(CH₂)_{2,3}-R⁴

substituiert ist,

R¹ Furan, Thiophen, Pyridin oder Pyrrol, die gegebenenfalls ein- oder mehrfach durch Methyl substituiert sein können,

R¹ Norbornan, Norbornen, Adamantan oder Noradamantan,

R¹ ein Rest der Formel



R¹ -CH=CH-Phenyl, wobei der Phenylring durch Hydroxy substituiert sein kann;

R² Wasserstoff, Fluor, Chlor, Brom, C₁-C₄-Alkyloxy, C₁-C₄-Alkyl oder Hydroxy;

R⁴ CN oder NR⁵R⁶,

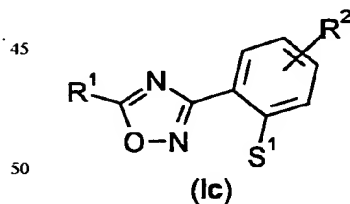
R⁴ N-Morpholinyl, N-Pyrrolidinyl, N-Piperidinyl, N-Piperazinyl, 4-Methylpiperazin-1-yl oder 4-Benzyl-piperazin-1-yl;

R⁵ Wasserstoff, C₁-C₃-Alkyl, Benzyl oder Phenyl;

R⁶ Wasserstoff, C₁-C₃-Alkyl, Benzyl oder Phenyl;

R⁷ Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Propyl, iso-Propyl, Butyl, tert.-Butyl, ein Benzyl- oder Phenyl-Rest, wobei der Phenylring gegebenenfalls ein- oder mehrfach substituiert ist durch OH oder OCH₃, bedeuten, gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, ihrer Enantiomere, in Form ihrer Diastereomere und ihrer Gemische, sowie gegebenenfalls ihrer pharmakologisch unbedenklichen Säureadditionssalze.

Von großem Interesse sind Verbindungen der allgemeinen Formel (Ic)



worin

S¹ ein Rest der Formel

-(CH₂)_{0,1}-V-(CH₂)_{2,3}-R⁴

wobei V entweder Sauerstoff, Schwefel oder NR⁷ repräsentiert,

S¹ Piperazin-1-yl, 4-Methyl-piperazin-1-yl oder 4-Benzyl-piperazin-1-yl;

R¹ Methyl, Cyclopropyl, Cyclopentyl, Benzyl oder Phenyl, wobei der Phenylring ein oder mehrfach durch einen oder mehrere der Reste Fluor, Chlor, Brom, -C₁-C₄-Alkyl, -CF₃, -CMe=NOH, -NR⁵R⁶, -NO₂ oder -OR⁷ substituiert sein kann,

R¹ Phenyl, das durch einen Rest der Formel

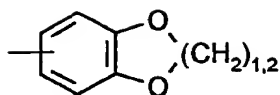
-O-(CH₂)_{2,3}-R⁴

substituiert ist,

R¹ Furan, Thiophen, Pyridin oder Pyrrol, die gegebenenfalls ein- oder mehrfach durch Methyl substituiert sein können,

R¹ Norbornan, Norbornen, Adamantan oder Noradamantan,

R¹ ein Rest der Formel



5

R^1 -CH=CH-Phenyl, wobei der Phenylring durch Hydroxy substituiert sein kann;

R^2 Wasserstoff, Fluor, Chlor, Brom, C_1 - C_4 -Alkyloxy, C_1 - C_4 -Alkyl oder Hydroxy;

R^4 CN oder NR^5R^6 ;

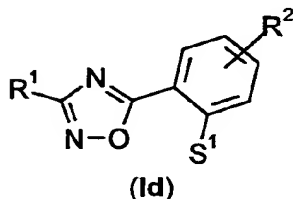
R^4 N-Morpholinyl, N-Pyrrolidinyl, N-Piperidinyl, N-Piperazinyl, 4-Methylpiperazin-1-yl oder 4-Benzyl-piperazin-1-yl; 10

R^5 Wasserstoff, C_1 - C_3 -Alkyl, Benzyl oder Phenyl;

R^6 Wasserstoff, C_1 - C_3 -Alkyl, Benzyl oder Phenyl;

R^7 Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Propyl, iso-Propyl, Butyl, tert.-Butyl, ein Benzyl- oder Phenyl-Rest, wobei der Phenylring gegebenenfalls ein- oder mehrfach substituiert ist durch OH oder OCH_3 , bedeuten, gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, ihrer Enantiomere, in Form ihrer Diastereomere und ihrer Gemische, sowie gegebenenfalls ihrer pharmakologisch unbedenklichen Säureadditionssalze. 15

Besondere Bedeutung haben ferner die Verbindungen der allgemeinen Formel (Id)



20

25

worin

S^1 ein Rest der Formel

$(CH_2)_{0,1}$ V $(CH_2)_{2,3}$ R^4

wobei V entweder Sauerstoff, Schwefel oder NR^7 repräsentiert,

S^1 Piperazin-1-yl, 4-Methylpiperazin-1-yl oder 4-Benzylpiperazin-1-yl;

R^1 Methyl, Cyclopropyl, Cyclopentyl, Benzyl oder Phenyl, wobei der Phenylring ein oder mehrfach durch einen oder mehrere der Reste Fluor, Chlor, Brom, $-C_1$ - C_4 -Alkyl, $-CF_3$, $-CMe=NOH$, $-NR^5R^6$, $-NO_2$ oder $-OR^7$ substituiert sein kann, 35

R^1 Phenyl, das durch einen Rest der Formel

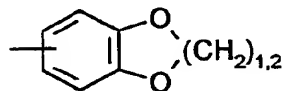
$-O-(CH_2)_{2,3}-R^4$

substituiert ist,

R^1 Furan, Thiophen, Pyridin oder Pyrrol, die gegebenenfalls ein- oder mehrfach durch Methyl substituiert sein können, 40

R^1 Norbornan, Norbornen, Adamantan oder Noradamantan,

R^1 ein Rest der Formel



45

R^1 -CH=CH-Phenyl, wobei der Phenylring durch Hydroxy substituiert sein kann;

R^2 Wasserstoff, Fluor, Chlor, Brom, C_1 C_4 -Alkyloxy, C_1 C_4 -Alkyl oder Hydroxy;

R^4 CN oder NR^5R^6 ;

R^4 N-Morpholinyl, N-Pyrrolidinyl, N-Piperidinyl, N-Piperazinyl, 4-Methylpiperazin-1-yl oder 4-Benzyl-piperazin-1-yl;

R^5 Wasserstoff, C_1 - C_3 -Alkyl, Benzyl oder Phenyl;

R^6 Wasserstoff, C_1 - C_3 -Alkyl, Benzyl oder Phenyl;

R^7 Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Propyl, iso-Propyl, Butyl, tert.-Butyl, ein Benzyl- oder Phenyl-Rest, wobei der Phenylring gegebenenfalls ein- oder mehrfach substituiert ist durch OH oder OCH_3 , bedeuten gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, ihrer Enantiomere, in Form ihrer Diastereomere und ihrer Gemische, sowie gegebenenfalls ihrer pharmakologisch unbedenklichen Säureadditionssalze. 55

Als Alkylgruppen (auch soweit sie Bestandteil anderer Reste sind, beispielsweise Alkylenbrücken) werden, soweit nicht anders angegeben, verzweigte und unverzweigte Alkylgruppen mit 1 bis 10 Kohlenstoffatomen bevorzugt 1-4 Kohlenstoffatomen bezeichnet, beispielsweise werden genannt: Methyl, Ethyl, n-Propyl, iso-Propyl, Butyl, iso-Butyl, sec. Butyl, tert.-Butyl, Pentyl, iso-Pentyl, Hexyl, Heptyl und Octyl. Zur Bezeichnung der Gruppen Methyl, Ethyl, Butyl oder auch tert.-Butyl werden auch die Abkürzungen Me, Et, Bu oder tBu verwendet. 60

Substituierte Alkylgruppen können, sofern nicht anders beschrieben (auch soweit sie Bestandteil anderer Reste sind), beispielsweise einen oder mehrere der nachfolgend genannten Substituenten tragen: Halogen, Hydroxy, Mercapto, C_1 - C_6 -Alkyloxy, Amino, Alkylamino, Dialkylamino, Cyano, Nitro, =O, -ClO, -COOH, -COO- C_1 - C_6 -Alkyl, -S- C_1 - C_6 -Alkyl. 65

Als Alkenylgruppen (auch soweit sie Bestandteil anderer Reste sind) werden verzweigte und unverzweigte Alkenylgruppen mit 2 bis 10 Kohlenstoffatomen bevorzugt 2 bis 3 Kohlenstoffatomen genannt, soweit sie mindestens eine Doppelbindung aufweisen, beispielsweise auch oben genannte Alkylgruppen bezeichnet soweit sie mindestens eine Doppelbindung aufweisen, wie zum Beispiel Vinyl (soweit keine unbeständigen Enamine oder Enoläther gebildet werden), Propenyl, iso-Propenyl, Butenyl, Pentenyl, Hexenyl.

Substituierte Alkenylgruppen können, sofern nicht anders beschrieben (auch soweit sie Bestandteil anderer Reste sind), beispielsweise einen oder mehrere der nachfolgend genannten Substituenten tragen: Halogen, Hydroxy, Mercapto, C₁-C₆-Alkyloxy, Amino, Alkylamino, Dialkylamino, Cyano, Nitro, =O, -CHO, -COOH, -COO-C₁-C₆-Alkyl, -S-C₁-C₆-Alkyl.

Als Alkynylgruppen (auch soweit sie Bestandteil anderer Reste sind) werden Alkynylgruppen mit 2 bis 10 Kohlenstoffatomen bezeichnet, soweit sie mindestens eine Dreifachbindung aufweisen, beispielsweise Ethinyl, Propargyl, Butinyl, Pentinyl, Hexinyl.

Substituierte Alkynylgruppen können, sofern nicht anders beschrieben (auch soweit sie Bestandteil anderer Reste sind), beispielsweise einen oder mehrere der nachfolgend genannten Substituenten tragen: Halogen, Hydroxy, Mercapto, C₁-C₆-Alkyloxy, Amino, Alkylamino, Dialkylamino, Cyano, Nitro, =O, -CHO, -COOH, -COO-C₁-C₆-Alkyl, -S-C₁-C₆-Alkyl.

Als Cycloalkylreste mit 3 - 6 Kohlenstoffatomen werden beispielsweise Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl bezeichnet, die auch durch verzweigtes oder unverzweigtes Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, Hydroxy, und/oder Halogen oder wie zuvor definiert substituiert sein können. Als Halogen wird im allgemeinen Fluor, Chlor, Brom oder Jod bezeichnet.

Der Begriff Aryl steht für ein aromatisches Ringsystem mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen, das, soweit nicht anders beschrieben, beispielsweise einen oder mehrere der nachfolgend genannten Substituenten tragen kann: C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkyloxy, Halogen, Hydroxy, Mercapto, Amino, Alkylamino, Dialkylamino, CF₃, Cyano, Nitro, -CHO, -COOH, -COO-C₁-C₆-Alkyl, -S-C₁-C₆-Alkyl. Bevorzugter Arylrest ist Phenyl.

Als Beispiele für N-verknüpfte cyclische Reste der allgemeinen Formel NR⁵R⁶ seien genannt: Pyrrol, Pyrrolin, Pyrrolidin, 2-Methylpyrrolidin, 3-Methylpyrrolidin, Piperidin, Piperazin, N-Methylpiperazin, N-Ethylpiperazin, N-(n-Propyl)-piperazin, N-Benzylpiperazin, Morpholin, Thiomorpholin, Imidazol, Imidazolin, Imidazolidin, Pyrazol, Pyrazolin, Pyrazolidin, bevorzugt Morpholin, N-Benzylpiperazin, Piperazin, und Piperidin, wobei die genannten Heterocyklen durch Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, bevorzugt Methyl substituiert sein können.

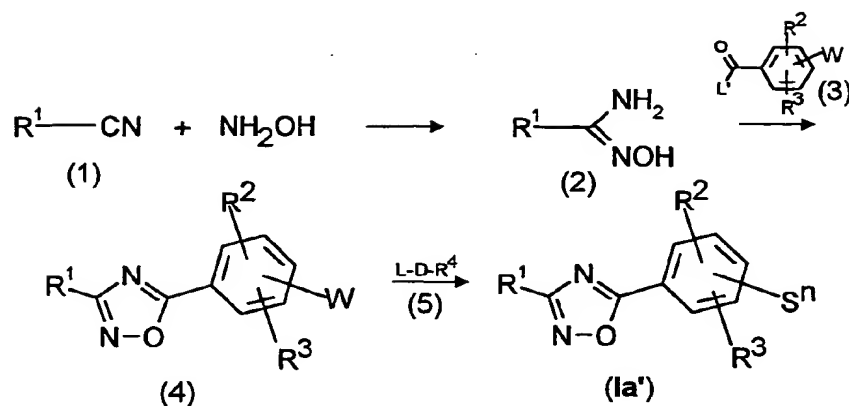
Als C-verknüpfte 5- oder 6-gliedrige heterocyclische Ringe, die als Heteroatome Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel enthalten können, werden beispielsweise Furan, Tetrahydrofuran, 2-Methyltetrahydrofuran, 2-Hydroxymethylfuran, Tetrahydrofuranon, γ -Butyrolacton, α -Pyran, γ -Pyran, Dioxolan, Tetrahydropyran, Dioxan, Thiophen, Dihydrothiophen, Thiolan, Dithiolan, Pyrrol, Pyrrolin, Pyrrolidin, Pyrazol, Pyrazolin, Imidazol, Imidazolin, Imidazolidin, Triazol, Tetrazol, Pyridin, Piperidin, Pyridazin, Pyrimidin, Pyrazin, Piperazin, Triazin, Tetrazin, Morpholin, Thiomorpholin, Oxazol, Isoxazol, Oxazin, Thiazol, Isothiazol, Thiadiazol, Oxadiazol, Pyrazolidin genannt, wobei der Heterocyclus wie in den Definitionen angegeben, substituiert sein kann.

"=O" bedeutet ein über eine Doppelbindung verknüpftes Sauerstoffatom.

Die vorliegende Erfindung beschreibt Verbindungen, die überraschenderweise eine hohe Affinität zu folgenden Rezeptortypen aufweisen: AMPA-Rezeptor, "Na⁺ Kanal site 2" Bindungsstelle, Histamin H1 Rezeptor, 5-Hydroxytryptamin 1A Rezeptor, 5-Hydroxytryptamin 2A Rezeptor, Sigma Rezeptor. Die neuroprotektive Wirkung der erfindungsgemäßen Verbindungen wurde ebenfalls an einem Tiermodell bestätigt. Aufgrund dieser Befunde können die erfindungsgemäßen Verbindungen bei neurodegenerativen Erkrankungen sowie Gehirnschämie verschiedener Genese eingesetzt werden.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können unter Anwendung bekannter Verfahren wie folgt dargestellt werden. In einer ersten Stufe wird ein Nitril der allgemeinen Formel (1) in Anlehnung an literaturbekannte Verfahren (L.F. Tietze, T. Eicher, "Reaktionen und Synthesen im Organisch-chemischen Praktikum und Forschungslaboratorium", 2. Auflage, 1991, Georg Thieme Verlag Stuttgart, New York, S. 340) mit Hydroxylamin zu einem Amidoxim der allgemeinen Formel (2) umgesetzt (Schema 1). Unter basischen Reaktionsbedingungen führt die Umsetzung dieses Amidoxims (2) mit durch nukleophile Gruppen substituierten Benzoesäurederivaten der allgemeinen Formel (3) zu Oxadiazolen der allgemeinen Formel (4). Benzoesäurederivate (3), die funktionalisierte Seitenketten tragen, sind unter Verwendung geeigneter Schutzgruppen einsetzbar.

Als Base kommen Alkali- oder Erdalkalialkoholate beispielsweise des Methanols, Ethanols, Isopropanols, n-, sec-, tert-Butylalkohols in Betracht. Geeignete Alkali- und Erdalkalimetalle sind beispielsweise Lithium, Natrium, Kalium, Magnesium, Calcium. Natriummethanolat, Natriumethanolat, Natriumisopropanolat, Kalium-tert-butanolat und Kaliummethanolat sind als Base besonders bevorzugt. Weiterhin kommenerfindungsgemäß als Basen Alkali- oder Erdalkalhydride in Betracht.



mit

L' = Abgangsgruppe, beispielsweise Chlor, Brom, Alkyloxy;

L = Abgangsgruppe, beispielsweise Chlor, Brom, Iod, Methansulfonyl;

W = OH, SH, NH₂ = VH gemäß der zuvor genannten Definitionen oder

W = -B-OH, -B-SH, B-NH₂ = B-VH gemäß der zuvor genannten Definitionen;

Sⁿ = S¹, S², S³ oder S⁴ gemäß der zuvor genannten Definitionen;

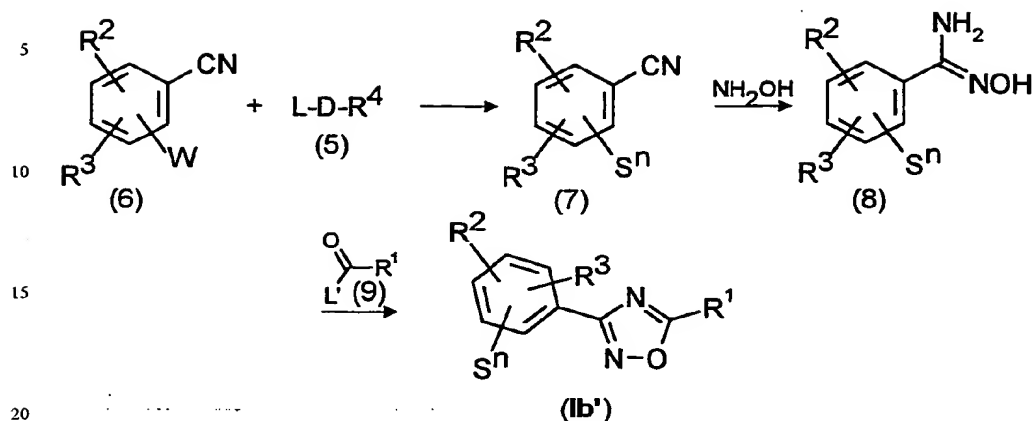
Die Modifikation der Seitenkette unter Bildung der Oxadiazolderivate der allgemeinen Formel (Ia') erfolgt gemäß Schema 1 durch abschließende Reaktion von (4) mit Elektrophilen der allgemeinen Formel (5). Hierzu werden die Oxadiazole (4) nach Zusatz einer Base in einem inerten Lösemittel bei Raumtemperatur mit den Elektrophilen (5) versetzt und nach bis zu einer Stunde, bevorzugt nach 15 bis 30 Minuten über einen Zeitraum von 4 bis 12 Stunden, bevorzugt 6 bis 8 Stunden zum Rückfluß erhitzt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wird das Lösemittel zum großen Teil im Vakuum abdestilliert und das Produkt nach Waschen und Trocknen durch Kristallisation oder Chromatographie gereinigt. Erfindungsgemäß kommen als Basen Alkali- oder Erdalkalihydride in Betracht. Die Hydride des Natriums, Lithiums, Kaliums sowie des Magnesiums, Calciums sind bevorzugt. Geeignete inerte Lösemittel sind Dimethylformamid, Methylenchlorid sowie cyclische Ether wie Tetrahydrofuran oder bevorzugt Dioxan. Ferner können als Base Alkali- oder Erdalkalialkoholate beispielsweise des Methanols, Ethanols, Isopropanols, n-, sec-, tert-Butylalkohols zum Einsatz kommen. Geeignete Alkali- und Erdalkalimetalle sind beispielsweise Lithium, Natrium, Kalium, Magnesium, Calcium. Natriummethanolat, Natriumethanolat, Natriumisopropanolat, Kalium-tert-butanolat und Kaliumethanolat.

Erfindungsgemäß können ebenfalls Alkali- oder Erdalkalihydroxide des Lithiums, Natriums, Kaliums sowie des Magnesiums, Calciums, bevorzugt jedoch Natriumhydroxid, Kaliumhydroxid, Lithiumhydroxid und Calciumhydroxid in alkoholischer oder wäßriger Lösung verwendet werden.

Oxadiazole der allgemeinen Formel (Ia), die an Stelle des in (Ia') dargestellten Phenylrings einen heteroaromatischen Ring tragen sind in analoger Art und Weise darstellbar.

Die Reaktion von aromatischen Nitrilen der allgemeinen Formel (6) mit Elektrophilen der allgemeinen Formel (5) führt gemäß Schema 2 zu den durch die Seitenkette Sⁿ (n = 1, 2, 3, 4) substituierten aromatischen Cyaniden der allgemeinen Formel (7). Hierzu werden die Nitrile (6) nach Zusatz einer Base in einem inerten Lösemittel bei Raumtemperatur oder unter Erwärmen, bevorzugt auf 40 bis 80°C deprotoniert und anschließend mit den Elektrophilen (5) versetzt. Die erhaltene Lösung wird über einen Zeitraum von 0,25 bis 2 Stunden auf 40 bis 80°C erwärmt und nach Abkühlen auf Raumtemperatur im Vakuum vom Lösemittel befreit. Das Produkt wird nach Waschen und Trocknen ohne weitere Reinigung direkt in die nächste Stufe eingesetzt. Erfindungsgemäß sind als Basen Alkali- oder Erdalkalihydride, bevorzugt Hydride des Natriums, Lithiums, Kaliums sowie des Magnesiums und Calciums einsetzbar. Geeignete inerte Lösemittel sind Dimethylformamid, Methylenchlorid sowie cyclische Ether wie Tetrahydrofuran oder bevorzugt Dioxan.

Schema 2



mit

L' = Abgangsgruppe, beispielsweise Chlor, Brom, Alkyloxy;

25 L = Abgangsgruppe, beispielsweise Chlor, Brom, Iod, Methansulfonyl;

W = OH, SH, NH₂ = VH gemäß der zuvor genannten Definitionen oderW = -B-OH, -B-SH, -B-NH₂ = B-VII gemäß der zuvor genannten Definitionen;Sⁿ = S¹, S², S³ oder S⁴ gemäß der zuvor genannten Definitionen.

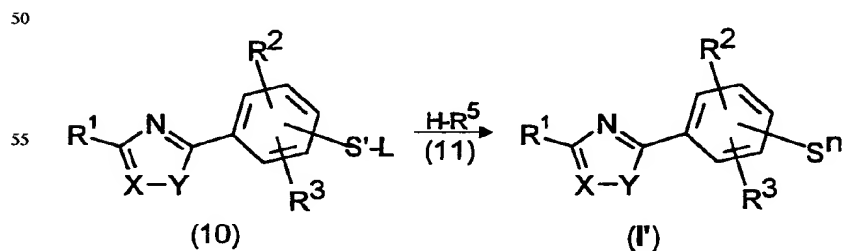
30 Diese Nitrile lassen sich in bekannter Weise (L.F. Tietze, T. Eicher, "Reaktionen und Synthesen im Organisch-chemischen Praktikum und Forschungslaboratorium", Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 2. Auflage, 1991, S. 340) in die aromatischen Amidoxime der allgemeinen Formel (8) überführen. Im basischen Milieu liefern diese Amidoxime unter Reaktion mit den Carbonsäurederivaten (9) die Oxadiazole der Formel (Ib'). Hierzu werden die Amidoxime (8) mit den Carbonsäurederivaten (9) in einem inerten Lösemittel, bevorzugt ein Alkohol, besonders bevorzugt Ethanol, gelöst und unter Einwirkung einer Base erwärmt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wird das Lösemittel zum großen Teil im Vakuum abdestilliert und das Produkt nach Waschen und Trocknen durch Kristallisation oder Chromatographie gereinigt.

35 Als Basen kommen Alkali- oder Erdalkalialkoholate beispielsweise des Methanols, Ethanols, Isopropanols, n-, sec-, tert-Butylalkohols in Betracht. Geeignete Alkali- und Erdalkalimetalle sind beispielsweise Lithium, Natrium, Kalium, Magnesium, Calcium. Natriummethanolat, Natriumethanolat, Natriumisopropanolat, Kalium-tert-butanolat und Kaliumethanolat sind als Base besonders bevorzugt.

Oxadiazole der allgemeinen Formel (Ib), die an Stelle des in (Ib') dargestellten Phenylrings einen heteroaromatischen Ring tragen sind in analoger Art und Weise darstellbar. In der Seitenkette weiter funktionalisierte Oxadiazole der allgemeinen Formel (Ib) sind unter Verwendung geeigneter Schutzgruppen zugänglich.

Oxadiazolderivate der allgemeinen Formel (10), die am aromatischen Ring eine durch eine Abgangsgruppe substituierte Seitenkette tragen lassen sich erfindungsgemäß durch Umsetzung mit den Nukleophilen der allgemeinen Formel (11) in Verbindungen der allgemeinen Formel (I') überführen (Schema 3).

Schema 3



mit

L = Abgangsgruppe, beispielsweise Chlor, Brom, Iod, Methansulfonyl;

S' = -B-V-D, -V-D wobei B, V und D die in den Definitionen angegebene Bedeutung haben;

65 Sⁿ = S¹, S², S³ oder S⁴ mit der zuvor genannten Bedeutung.

Hierzu werden die Verbindungen (10) in einem inerten Lösemittel gelöst und nach Zusatz der Nukleophile (11) über einen Zeitraum von 0,5 bis 2 Stunden, bevorzugt 1 bis 1,5 Stunden, auf 50 bis 120°C erwärmt. Nach Abkühlen auf

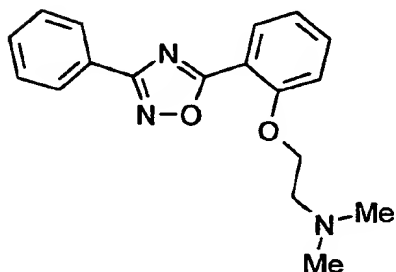
Raumtemperatur wird das Lösemittel zum großen Teil im Vakuum abdestilliert und das Produkt nach Waschen und Trocknen durch Kristallisation oder Chromatographie gereinigt. Geeignete inerte Lösemittel sind Dimethylformamid, Methylenchlorid sowie cyclische Ether wie Tetrahydrofuran oder bevorzugt Dioxan.

Oxadiazole der allgemeinen Formel (I), die an Stelle des in (I') dargestellten Phenylrings einen heteroaromatischen Ring tragen sind in analoger Art und Weise darstellbar. Die Synthese von in den Seitenketten weiter funktionalisierten Oxadiazolen der allgemeinen Formel (I) ist unter Verwendung geeigneter Schutzgruppen durchführbar.

Die vorliegende Erfindung soll anhand der folgenden beispielhaften Synthesevorschriften näher erläutert werden.

Beispiel 1

5-{2-[2-(N,N-Dimethylamino)ethyl]oxy-phenyl}-3-phenyl-1,2,4-oxadiazol



a) Darstellung des Benzoessäureamidoxims

14 g Hydroxylamin Hydrochlorid werden in 50 ml Wasser gelöst und unter Rühren und Eiskühlung mit 16,8 g Natriumhydrogencarbonat versetzt. Zu dieser Mischung wird eine Lösung von 10,3 g Benzoessäurenitril in 100 ml Ethanol gegeben und 3 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Anschließend wird das Ethanol im Vakuum verdampft und der Rückstand 2 mal mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten Ether-Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und eingeeengt. Der Rückstand (13,4 g = 98,5% der Th.) wird ohne weitere Reinigung in die Cyclisierungsreaktion eingesetzt.

b) Darstellung des 5-(2-Hydroxyphenyl)-3-phenyl-1,2,4-oxadiazols

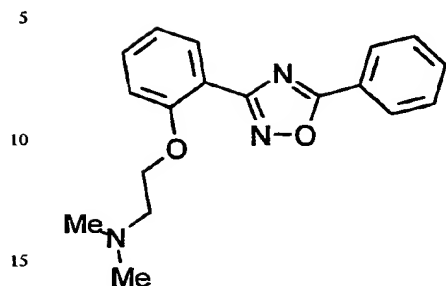
6,8 g Benzoessäureamidoxim und 15,2 g Salicylsäuremethylester werden in 150 ml wasserfreiem Ethanol gelöst, mit 2,3 g Natrium versetzt und 3 mal 25 Minuten (mit jeweils 5 Minuten Unterbrechung) bei 400 W in der Mikrowelle erhitzt. Die Reaktionsmischung wird im Vakuum auf ca. 1/3 des Volumens eingeeengt und der Rückstand mit Wasser versetzt. Unter Kühlung wird mit 2N Salzsäure auf pH 8-9 eingestellt, der entstehende Niederschlag wird abgesaugt und mit Wasser gewaschen. Zum restlosen Entfernen des Wassers wird in Dichlormethan gelöst, mit Natriumsulfat getrocknet und eingeeengt. Ausbeute: 12,9 g (92% d. Th. bez. auf Benzoessäureamidoxim). Smp.: 156-158°C.

c) Darstellung des 5-{2-[2-(N,N-Dimethylamino)ethyl]oxy-phenyl}-3-phenyl-1,2,4-oxadiazols

2,38 g 5-(2-Hydroxyphenyl)-3-phenyl-1,2,4-oxadiazol werden in 100 ml wasserfreiem Dioxan gelöst und mit 0,3 g 80%iger Natriumhydrid-Suspension in Öl 15 Minuten bei 25-30°C gerührt. Zu dieser Lösung gibt man 60 ml wasserfreies Dioxan, versetzt mit 2,88 g 2-(N,N-Dimethylamino)ethylchlorid Hydrochlorid und 0,6 g 80%ige Natriumhydrid-Suspension in Öl. Diese Lösung wird ebenfalls 15 Minuten bei 25-30°C gerührt. Die vereinigten Lösungen werden 8 Stunden unter Rückfluß erhitzt, man läßt über Nacht stehen und dampft im Vakuum ein. Der Rückstand wird mit Wasser und 20 ml 1N Natronlauge versetzt und mit Essigester extrahiert. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet, das Lösemittel im Vakuum verdampft und der Rückstand an Kieselgel mit Essigester/Isopropanol (70 : 30, versetzt mit 2,5% einer 25%igen Ammoniak-Lösung) chromatographiert. Die so erhaltene Base wird in wasserfreiem Ethanol gelöst, mit etherischer HCl angesäuert und mit Diethylether ausgefällt. Der Rückstand wird aus wasserfreiem Ethanol und Diethylether umkristallisiert. Ausbeute: 2,2 g (64% d. Th.). Smp.: 186-187°C.

Beispiel 2

3-{2-[2-(N,N-Dimethylamino)ethyl]oxy-phenyl}-5-phenyl-1,2,4-oxadiazol



a) Darstellung des 2-(N,N-Dimethylamino)ethoxy-benzoesäurenitrils

20 23,8 g 2-Hydroxybenzoesäurenitril werden mit 6,0 g 80%iger Natriumhydrid-Suspension in Öl in 200 ml Dioxan 30 Minuten bei 60°C gerührt. Zu dieser Lösung gibt man 100 ml wasserfreies Dioxan, versetzt mit 28,8 g 2-(N,N-Dimethylamino)ethylchlorid Hydrochlorid und 6,0 g 80%ige Natriumhydrid-Suspension in Öl. Diese Lösung wird ebenfalls 30 Minuten bei 60°C gerührt. Die vereinigten Lösungen werden 4 mal 8 Minuten bei 400 W in der Mikrowelle erhitzt und anschließend das Lösemittel im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wird mit Wasser und 1N Natronlauge versetzt und mit Diethylether extrahiert. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet, das Lösemittel im Vakuum verdampft. Ausbeute: 19,6 g (52% d. Th.).

b) Darstellung des 2-(N,N-Dimethylamino)ethoxy-benzoesäureamidoxims

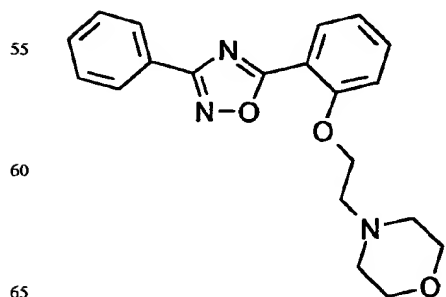
30 14 g Hydroxylamin Hydrochlorid werden in 100 ml Wasser gelöst und unter Rühren portionsweise mit 16,8 g Natriumhydrogencarbonat versetzt. Zu dieser Mischung wird eine Lösung von 19,0 g 2-(N,N-Dimethylamino)ethoxy-benzoesäurenitril in 150 ml Ethanol gegeben und 5 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Anschließend wird das Ethanol im Vakuum verdampft und der Rückstand 2 mal mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten Ether-Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und eingeengt. Der Rückstand (16 g = 72% d. Th.) wird ohne weitere Reinigung in die Cyclisierungsreaktion eingesetzt.

c) Darstellung des 3-{2-[2-(N,N-Dimethylamino)ethyl]oxy-phenyl}-5-phenyl-1,2,4-oxadiazols

40 4,46 g 2-(N,N-Dimethylamino)ethoxy-benzoesäureamidoxim und 5,44 g Benzoelsäuremethylester werden in 150 ml absolutem Ethanol gelöst, mit 2,3 g Natrium versetzt und 2 mal 11 Minuten (mit 5 Minuten Unterbrechung) bei 300 W in der Mikrowelle erhitzt. Die Reaktionsmischung wird im Vakuum eingeengt, der Rückstand mit Wasser versetzt und mit Essigester extrahiert. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet, das Lösemittel im Vakuum verdampft und der Rückstand an Kieselgel mit Essigester/Isopropanol (70 : 30, versetzt mit 2,5% einer 25%igen Ammoniak-Lösung) chromatographiert. Die so erhaltene Base wird in wasserfreiem Ethanol gelöst, mit etherischer HCl angesäuert und mit Diethylether ausgefällt. Der Rückstand wird aus wasserfreiem Ethanol und Diethylether umkristallisiert. Ausbeute: 2,5 g (36 d. Th.). Smp.: 174–175°C.

Beispiel 3

5-{2-[2-(Morpholino)ethyl]oxy-phenyl}-3-phenyl-1,2,4-oxadiazol

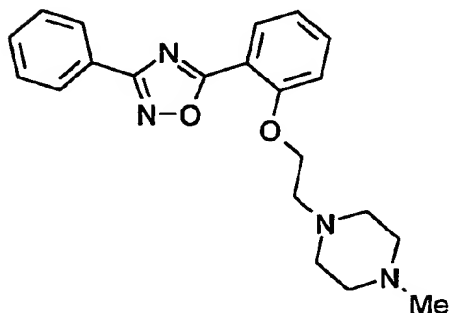


2,38 g 5-(2-Hydroxyphenyl)-3-phenyl-1,2,4-oxadiazol werden in 100 ml wasserfreiem Dioxan gelöst und mit 0,3 g 80%iger Natriumhydrid-Suspension in Öl 15 Minuten bei 25–30°C gerührt. Zu dieser Lösung gibt man 75 ml absolutes

Dioxan, versetzt mit 3,72 g 2-(Morpholino)ethylchlorid Hydrochlorid und 0,6 g 80%ige Natriumhydrid-Suspension in Öl. Diese Lösung wird ebenfalls 15 Minuten bei 25–30°C gerührt. Die vereinigten Lösungen werden 6 Stunden bei 100°C erhitzt und anschließend im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wird mit Wasser und 20 ml 1N Natronlauge versetzt und mit Essigester extrahiert. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert und der Rückstand an Kieselgel mit Essigester/Isopropanol (70 : 30, versetzt mit 1,5% einer 25%igen Ammoniak-Lösung) chromatographiert. Die so erhaltene Base wird in wasserfreiem Ethanol gelöst, mit etherischer HCl angesäuert und mit Diethylether ausgefällt. Der Rückstand wird aus wasserfreiem Ethanol und Diethylether umkristallisiert. Ausbeute: 1,9 g (49% d. Th.). Smp.: 194–195°C.

Beispiel 4

5-[2-[2-(4-Methylpiperazin-1-yl)ethyl]oxy-phenyl]-3-phenyl-1,2,4-oxadiazol



a) Darstellung von 5-[2-(2-Bromomethyl)oxy-phenyl]-3-phenyl-1,2,4-oxadiazol

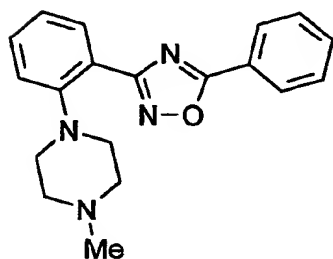
1,85 g 5-(2-Hydroxyphenyl)-3-phenyl-1,2,4-oxadiazol werden in 80 ml Methylethylketon gelöst, mit 5 ml 1,2-Dibromethan, 6 g Kaliumcarbonat und mit 0,1 g Kaliumiodid versetzt. Die Mischung erhitzt man 12 Stunden unter Rückfluß und filtriert nach dem Abkühlen den Niederschlag ab. Die organische Phase wird im Vakuum eingeeengt und an Kieselgel zunächst mit Toluol, dann mit Dichlormethan als Eluent chromatographiert. Ausbeute: 2,3 g (86% d. Th.).

b) Darstellung von 5-[2-[2-(4-Methylpiperazin-1-yl)ethyl]oxy-phenyl]-3-phenyl-1,2,4-oxadiazol

1,72 g 5-[2-(2-Bromomethyl)oxy-phenyl]-3-phenyl-1,2,4-oxadiazol werden in 50 ml wasserfreiem Dioxan gelöst und mit 2 g N-Methylpiperazin versetzt. Die Lösung wird eine Stunde unter Rückfluß erhitzt und anschließend im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand an Kieselgel mit Dichlormethan/Methanol (90/10) chromatographiert. Die so erhaltene Base wird in wasserfreiem Ethanol gelöst, mit etherischer HCl angesäuert und mit Diethylether ausgefällt. Der Rückstand wird aus wasserfreiem Ethanol und Diethylether umkristallisiert. Ausbeute: 1,7 g (78% d. Th.). Smp.: 251–253°C.

Beispiel 5

5-Phenyl-3-[2-(4-methylpiperazin-1-yl)-phenyl]-1,2,4-oxadiazol



a) Darstellung von 1-(2-Cyanophenyl)piperazin

analog: G. E. Martin, R. J. Elgin, J. R. Mathiasen, C. B. Davis, J. M. Kesslick, J. Med. Chem. 32 (1989) 1052–1056.

b) Darstellung von 1-(2-Cyanophenyl)-4-methylpiperazin

7,48 g 1-(2-Cyanophenyl)-piperazin werden mit 30 ml Formaldehyd und 30 ml Ameisensäure 1 Stunde unter Rückfluß

DE 196 43 037 A 1

erhitzt. Die Lösemittel werden im Vakuum verdampft und der Rückstand in Ether aufgenommen und mit Wasser versetzt. Mit 20%iger Natronlauge wird alkalisch gestellt, mit Kaliumcarbonat gesättigt und mit Ether extrahiert. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeengt. Zur Reinigung wird an Kieselgel mit Essigester/Isopropanol (70 : 30, versetzt mit 1% einer 25%igen Ammoniak-Lösung) Chromatographiert.

5 Ausbeute: 6,7 g (83% d. Th.).

c) Die Darstellung der Amidoxime erfolgt gemäß der für Beispiel 2b beschriebenen Vorgehensweise.

d) Die Darstellung der 1,2,4-Oxadiazole erfolgt gemäß der für Beispiel 2c beschriebenen Vorgehensweise.

10

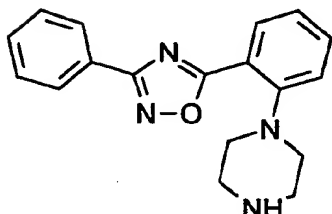
Beispiel 6

3-Phenyl-5-[2-(piperazin-1-yl)-phenyl]-1,2,4-oxadiazol

15

20

25



a) Darstellung von 2-(Piperazin-1-yl)-benzoesäuremethylester

analog: G. S. Poindexter, M. A. Bruce, K. L. LeBoulucc, I. Monkovic, Tetrahedron Lett. 35(1994) 7331-7334.

30

b) Darstellung von 5-[2-(Piperazin-1-yl)-phenyl]-3-phenyl-1,2,4-oxadiazol

1,36 g Benzoesäureamidoxim und 2,34 g 2-(Piperazin-1-yl)-benzoesäureethylester Maleinat werden mit 0,92 g Natrium in 100 ml wasserfreiem Ethanol versetzt und 6 mal 30 Minuten (mit jeweils 5 Minuten Unterbrechung) bei 350 W in der Mikrowelle erhitzt. Nach dem Abkühlen wird das Lösemittel im Vakuum eingeengt und der Rückstand mit Dichlormethan gegen Wasser extrahiert. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeengt. Der Rückstand wird an Kieselgel mit Essigester/Isopropanol (70 : 30, versetzt mit 5% einer 25%igen Ammoniak-Lösung) chromatographiert. Ausbeute: 90 mg (3% d. Th.). Smp.: 254-255°C.

40

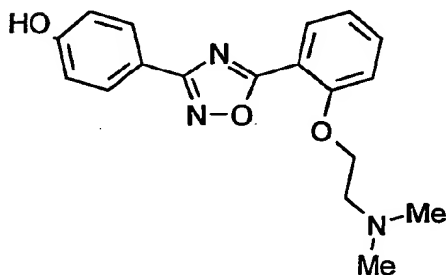
Beispiel 7

5-[2-(2-(N,N-Dimethylamino)ethyl)oxy-phenyl]-3-(4-hydroxyphenyl)-1,2,4-oxadiazol

45

50

55



a) Darstellung von 2-[2-(N,N-Dimethylamino)ethyl]oxy-benzoesäuremethylester

60

15,2 g Salicylsäuremethylester werden in 200 ml wasserfreiem Acetonitril gelöst und mit 4,4 g 60%iger Natriumhydrid-Suspension in Öl 60 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Zu dieser Lösung gibt man 200 ml absolutes Acetonitril, versetzt mit 17,4 g 2-(N,N-Dimethylamino)ethylchlorid Hydrochlorid und 5,2 g 60%ige Natriumhydrid-Suspension in Öl. Diese Lösung wird ebenfalls 60 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Die vereinigten Lösungen werden 1 Stunde unter Rückfluß erhitzt und anschließend im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wird mit Wasser versetzt und mit Essigester extrahiert. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet, das Lösemittel im Vakuum abdestilliert und der Rückstand an Kieselgel mit Essigester/Methanol (1 : 1) chromatographiert. Man erhält so 14,6 g eines gelben Öls (65% d. Th.).

65

b) Darstellung von 2-[2-(N,N-Dimethylamino)ethyl]oxy-benzoesäure

4,4 g 2-[2-(N,N-Dimethylamino)ethyl]oxy-benzoesäuremethylester werden mit 30 ml 5N Salzsäure 15 Minuten bei 300 W in der Mikrowelle erhitzt. Es wird mit Essigester extrahiert, die Wasserphase eingengt und aus Acetonitril/Ether umkristallisiert.

Ausbeute: 4,2 g (86% d. Th.).

c) Darstellung von 5-{2-[2-(N,N-Dimethylamino)ethyl]oxy-phenyl}-3-(4-hydroxyphenyl)-1,2,4-oxadiazol

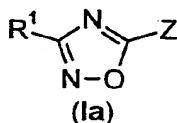
2,45 g 2-[2-(N,N-Dimethylamino)ethyl]oxy-benzoesäure werden mit 1,91 g N-Ethyl-N-dimethylaminopropylcarbo-diimid Hydrochlorid und katalyt. Mengen Hydroxybenzotriazol in 50 ml DMF gelöst. Nach 15 Minuten gibt man 1,52 g 4-Hydroxybenzoesäureamidoxim hinzu und erhitzt die Mischung 15 Minuten bei 700 W in der Mikrowelle. Es wird eingengt, der Rückstand in Essigester aufgenommen, mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingengt. Der Rückstand wird über Kieselgel mit Ethanol filtriert und wie oben beschrieben in das Salz überführt.

Ausbeute: 1,1 g (29% d. Th.). Smp.: 170°C Zers.


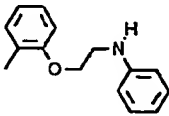

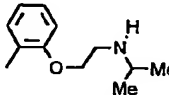

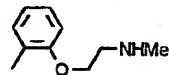

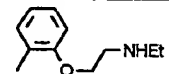

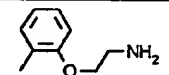

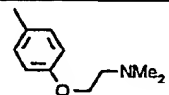
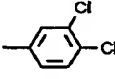
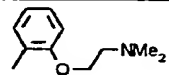

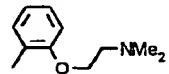
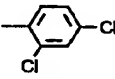
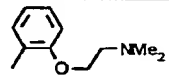
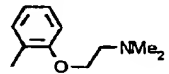
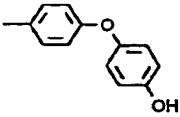
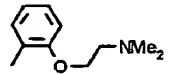

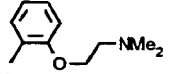
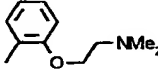
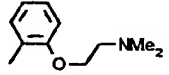

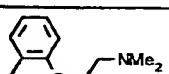

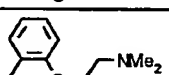
In Analogie zu den oben beschriebenen Verfahren wurden die folgenden Verbindungen dargestellt:

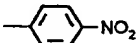
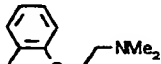

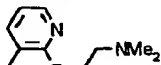

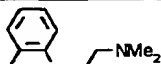

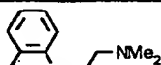

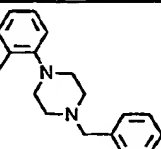

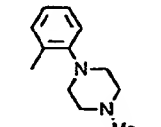

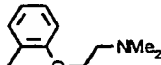

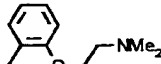

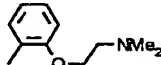

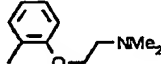

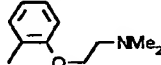

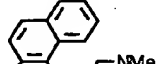

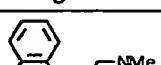

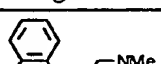

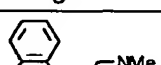
Tabelle 1

Oxadiazole der allgemeinen Formel (Ia)

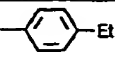
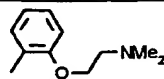

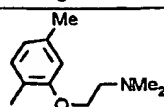

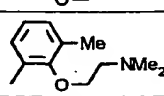

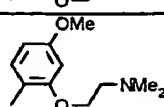
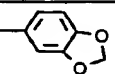
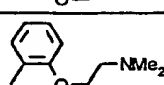
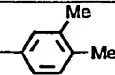
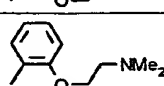

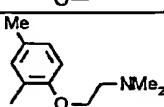

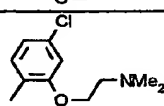

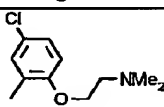

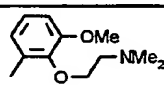

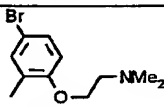

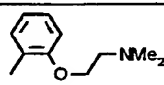
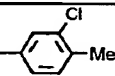
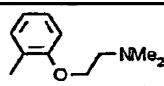

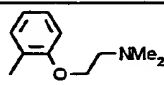

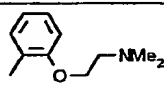



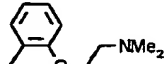

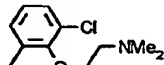

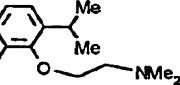
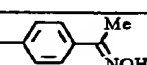

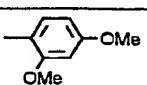
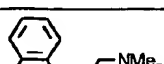

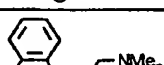

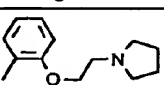
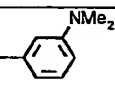
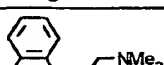

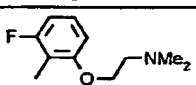

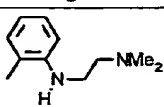

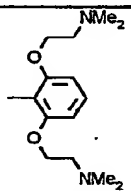








Beispiel	R ¹	Z	Smp. [°C]	chemische Bezeichnung
8			220-221 ^a	5-[3-(2-N,N-Dimethylamino-ethyl-oxy)-phenyl]-3-phenyl-1,2,4-oxadiazol
9			157-158 ^a	5-[2-(2-N,N-Diethylamino-ethyl-oxy)-phenyl]-3-phenyl-1,2,4-oxadiazol
10			164-165 ^a	5-[2-(2-N-Pyrrolidino-ethyloxy)-phenyl]-3-phenyl-1,2,4-oxadiazol
11			194-195 ^a	5-[2-(2-N-Piperidino-ethyloxy)-phenyl]-3-phenyl-1,2,4-oxadiazol
12			141-142 ^a	5-[2-(2-N-Ethyl-N-phenyl-amino-ethyloxy)-phenyl]-3-phenyl-1,2,4-oxadiazol
13			104-105	5-[2-Cyanomethyloxy-phenyl]-3-phenyl-1,2,4-oxadiazol
14			205 ^a	5-[2-(2-N,N-Dimethylamino-ethyl-oxy)-phenyl]-3-(4-methyl-phenyl)-1,2,4-oxadiazol
15			211 ^a	5-[2-(2-N,N-Dimethylamino-ethyl-oxy)-phenyl]-3-(4-chlor-phenyl)-1,2,4-oxadiazol
16			194 ^a	5-[2-(2-N,N-Dimethylamino-ethyl-oxy)-phenyl]-3-(4-methoxy-phenyl)-1,2,4-oxadiazol

17			167-168 ^a	5-[2-(2-N-Phenyl-amino-ethyl-oxy)phenyl]-3-phenyl-1,2,4-oxadiazol
18			185-186 ^a	5-[2-(2-N-Isopropyl-amino-ethyl-oxy)phenyl]-3-phenyl-1,2,4-oxadiazol
19			205-206 ^a	5-[2-(2-N-Methyl-amino-ethyl-oxy)phenyl]-3-phenyl-1,2,4-oxadiazol
20			161-162 ^a	5-[2-(2-N-Ethyl-amino-ethyl-oxy)phenyl]-3-phenyl-1,2,4-oxadiazol
21			212-214 ^a	5-[2-(2-Amino-ethyloxy)phenyl]-3-phenyl-1,2,4-oxadiazol
22			219-220 ^a	5-[2-(2-N,N-Dimethylamino-ethyl-oxy)phenyl]-3-phenyl-1,2,4-oxadiazol
23			233 ^a	5-[2-(2-N,N-Dimethylamino-ethyl-oxy)phenyl]-3-(3,4-dichlorophenyl)-1,2,4-oxadiazol
24			167-168 ^a	5-[2-(2-N,N-Dimethylamino-ethyl-oxy)phenyl]-3-(2-chlorophenyl)-1,2,4-oxadiazol
25			185 ^a	5-[2-(2-N,N-Diethylamino-ethyl-oxy)phenyl]-3-(2,4-dichlorophenyl)-1,2,4-oxadiazol
26	Me		94 ^b (Zers.)	5-[2-(2-N,N-Diethylamino-ethyl-oxy)phenyl]-3-methyl-1,2,4-oxadiazol
27			120-122 ^a	5-[2-(2-N,N-Diethylamino-ethyl-oxy)phenyl]-3-[4-(4-hydroxyphenoxy)phenyl]-1,2,4-oxadiazol
28			150-153 ^a	5-[2-(2-N,N-Diethylamino-ethyl-oxy)phenyl]-3-benzyl-1,2,4-oxadiazol
29			167 ^a	5-[2-(2-N,N-Diethylamino-ethyl-oxy)phenyl]-3-[2-(2-(N,N-diethylamino)-ethyloxy)phenyl]-1,2,4-oxadiazol
30			196-197 ^a	5-[2-(2-N,N-Dimethylamino-ethyl-oxy)phenyl]-3-(2-methylphenyl)-1,2,4-oxadiazol
31			199 ^a	5-[2-(2-N,N-Dimethylamino-ethyl-oxy)phenyl]-3-(2-fluorophenyl)-1,2,4-oxadiazol

32			250a (Zers.)	5-[2-(2-N,N-Dimethylamino-ethyl-oxy)phenyl]-3-(4-nitro-phenyl)-1,2,4-oxadiazol	5
33			273-274a	5-[3-(2-N,N-Dimethylamino-ethyl-oxy)pyridyl]-3-phenyl-1,2,4-oxadiazol	10
34			166-167a	5-[2-(2-N,N-Dimethylamino-ethyl-oxy)phenyl]-3-(3-methyl-phenyl)-1,2,4-oxadiazol	15
35			102a (Zers.)	5-[2-(2-N,N-Dimethylamino-ethyl-oxy)phenyl]-3-(2-t-(4-hydroxy-phenyl)-vinyl)-1,2,4-oxadiazol	20
36			212-214a	5-[2-(4-Benzyl-piperazin-1-yl)phenyl]-3-phenyl-1,2,4-oxadiazol	25
37			218-220a	5-[2-(4-Methyl-piperazin-1-yl)phenyl]-3-phenyl-1,2,4-oxadiazol	30
38			220a (Zers.)	5-[2-(2-N,N-Dimethylamino-ethyl-oxy)phenyl]-3-(4-pyridyl)-1,2,4-oxadiazol	35
39			186a	5-[2-(2-N,N-Dimethylamino-ethyl-oxy)phenyl]-3-(2-thienyl)-1,2,4-oxadiazol	40
40			185a	5-[2-(2-N,N-Dimethylamino-ethyl-oxy)phenyl]-3-(2-pyridyl)-1,2,4-oxadiazol	45
41			185a	5-[2-(2-N,N-Dimethylamino-ethyl-oxy)phenyl]-3-(3-trifluormethyl-phenyl)-1,2,4-oxadiazol	50
42			216-220a	5-[2-(2-N,N-Dimethylamino-ethyl-oxy)phenyl]-3-(4-fluor-phenyl)-1,2,4-oxadiazol	55
43			235-236a	5-[1-(2-N,N-Dimethylamino-ethyl-oxy)naphth-2-yl]-3-phenyl-1,2,4-oxadiazol	60
44			245a	5-[2-(2-N,N-Dimethylamino-ethyl-oxy)phenyl]-3-(4-amino-phenyl)-1,2,4-oxadiazol	65
45			192-194a	5-[2-(2-N,N-Dimethylamino-ethyl-oxy)phenyl]-3-(3-brom-phenyl)-1,2,4-oxadiazol	
46			225-230a	5-[2-(2-N,N-Dimethylamino-ethyl-oxy)phenyl]-3-(4-N,N-dimethyl-amino-phenyl)-1,2,4-oxadiazol	

47			197-199a	5-[2-(2-N,N-Dimethylamino-ethyl-oxy)phenyl]-3-(2-methoxy-phenyl)-1,2,4-oxadiazol
48			148a	5-[2-(2-N,N-Dimethylamino-ethyl-oxy)phenyl]-3-(3-methoxy-phenyl)-1,2,4-oxadiazol
49			157-158a	5-[2-(2-N,N-Dimethylamino-ethyl-oxy)phenyl]-3-(4-isopropyl-phenyl)-1,2,4-oxadiazol
50			188-189a	5-[2-(2-N,N-Dimethylamino-ethyl-oxy)phenyl]-3-(3-pyridyl)-1,2,4-oxadiazol
51			186-189a	5-[2-(2-N,N-Dimethylamino-ethyl-oxy)phenyl]-3-(3-thienyl)-1,2,4-oxadiazol
52			154-155a	5-[2-(2-N,N-Dimethylamino-ethyl-oxy)phenyl]-3-cyclopropyl-1,2,4-oxadiazol
53			210-213a	5-[2-(2-N,N-Dimethylamino-ethyl-oxy)phenyl]-3-(3,4-dimethoxy-phenyl)-1,2,4-oxadiazol
54			176-178a	5-[2-(2-N,N-Dimethylamino-ethyl-oxy)phenyl]-3-(2-furyl)-1,2,4-oxadiazol
55			189-191a	5-[2-(2-N-Morpholino-ethyl-oxy)phenyl]-3-(4-methoxyphenyl)-1,2,4-oxadiazol
56			152a	5-[2-(2-N,N-Dimethylamino-ethyl-oxy)phenyl]-3-(3-chlor-phenyl)-1,2,4-oxadiazol
57			169-171a	5-[2-(2-N,N-Dimethylamino-ethyl-oxy)phenyl]-3-(2-(1,5-dimethyl)-pyrrolyl)-1,2,4-oxadiazol
58			107a (Zers.)	5-[2-(2-N,N-Dimethylamino-ethyl-oxymethyl-phenyl)-3-phenyl]-1,2,4-oxadiazol
59			197-199a	5-[2-(2-N-Morpholino-ethyl-oxy)phenyl]-3-(4-methyl-phenyl)-1,2,4-oxadiazol
60			190-193a	5-[2-(2-N,N-Dimethylamino-ethyl-oxy)phenyl]-3-(4-ethyloxy-phenyl)-1,2,4-oxadiazol
61			199-214a	5-[2-[3-N-Morpholino-propyl]oxy-phenyl]-3-phenyl-1,2,4-oxadiazol
62			175-178a	5-[2-(2-N,N-Dimethylamino-ethyl-oxy)phenyl]-3-(2-chlor-phenyl)-1,2,4-oxadiazol
63			208-212a	5-[2-(2-N,N-Dimethylamino-ethyl-oxy)phenyl]-3-(4-trifluormethyl-phenyl)-1,2,4-oxadiazol

64			170-175 ^a	5-[2-(2-N,N-Dimethylamino-ethyl-oxy)phenyl]-3-(4-ethyl-phenyl)-1,2,4-oxadiazol
65			177-178 ^a	5-[2-(2-N,N-Dimethylamino-ethyl-oxy)4-methyl-phenyl]-3-phenyl-1,2,4-oxadiazol
66			174-175 ^a	5-[2-(2-N,N-Dimethylamino-ethyl-oxy)3-methyl-phenyl]-3-phenyl-1,2,4-oxadiazol
67			219 ^a (Zers.)	5-[2-(2-N,N-Dimethylamino-ethyl-oxy)4-methoxy-phenyl]-3-phenyl-1,2,4-oxadiazol
68			216-219 ^a	5-[2-(2-N,N-Dimethylamino-ethyl-oxy)phenyl]-3-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1,2,4-oxadiazol
69			213-216 ^a	5-[2-(2-N,N-Dimethylamino-ethyl-oxy)phenyl]-3-(3,4-dimethyl-phenyl)-1,2,4-oxadiazol
70			186-189 ^a	5-[2-(2-N,N-Dimethylamino-ethyl-oxy)5-methyl-phenyl]-3-phenyl-1,2,4-oxadiazol
71			205-207 ^a	5-[2-(2-N,N-Dimethylamino-ethyl-oxy)4-chlor-phenyl]-3-phenyl-1,2,4-oxadiazol
72			197-200 ^a	5-[2-(2-N,N-Dimethylamino-ethyl-oxy)5-chlor-phenyl]-3-phenyl-1,2,4-oxadiazol
73			190-197 ^a	5-[2-(2-N,N-Dimethylamino-ethyl-oxy)-3-methoxy-phenyl]-3-phenyl-1,2,4-oxadiazol
74			211-212 ^a	5-[2-(2-N,N-Dimethylamino-ethyl-oxy)-5-brom-phenyl]-3-phenyl-1,2,4-oxadiazol
75			173-175 ^a	5-[2-(2-N,N-Dimethylamino-ethyl-oxy)phenyl]-3-(4-t.-butyl-phenyl)-1,2,4-oxadiazol
76			217-220 ^a	5-[2-(2-N,N-Dimethylamino-ethyl-oxy)phenyl]-3-(3-chlor-4-methyl-phenyl)-1,2,4-oxadiazol
77			157 ^a	5-[2-(2-N,N-Dimethylamino-ethyl-oxy)phenyl]-3-(2-norbornen-5-yl)-1,2,4-oxadiazol
78			170 ^a	5-[2-(2-N,N-Dimethylamino-ethyl-oxy)phenyl]-3-(2-norbornanyl)-1,2,4-oxadiazol

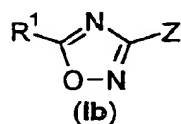
79			247 ^a	5-[2-(2-N,N-Dimethylamino-ethyloxy)phenyl]-3-(1-adamantyl)-1,2,4-oxadiazol
80			188-189 ^a	5-[2-(2-N,N-Dimethylamino-ethyloxy)-3-chlor-phenyl]-3-phenyl-1,2,4-oxadiazol
81			218-220 ^a	5-[2-(2-N,N-Dimethylamino-ethyloxy)-3-isopropyl-phenyl]-3-phenyl-1,2,4-oxadiazol
82			259-262 ^a (Zers.)	5-[2-(2-N,N-Dimethylamino-ethyloxy)phenyl]-3-[4-(ethyl-1-hydroxyimino)-phenyl]-1,2,4-oxadiazol
83			180-182 ^a	5-[2-(2-N,N-Dimethylamino-ethyloxy)phenyl]-3-(2,4-dimethoxyphenyl)-1,2,4-oxadiazol
84			105-116 ^a	5-[2-(2-N,N-Dimethylamino-ethyloxy)phenyl]-3-cyclopentyl-1,2,4-oxadiazol
85			175-178 ^a	5-[2-(2-N-pyrrolidino-ethyloxy)-phenyl]-3-(2-fluor-phenyl)-1,2,4-oxadiazol
86			188 ^a	5-[2-(2-N,N-Dimethylamino-ethyloxy)phenyl]-3-(3-N,N-dimethylamino-phenyl)-1,2,4-oxadiazol
87			111-113 ^b	5-[2-(2-N,N-Dimethylamino-ethyloxy)-6-fluor-phenyl]-3-phenyl-1,2,4-oxadiazol
88			204-205 ^a	5-[2-N-[2-(N',N'-Dimethylamino)-ethyl]-aminophenyl]-3-phenyl-1,2,4-oxadiazol
89			220-223 ^a (Zers.)	5-[2,6-bis(2-N,N-Dimethylamino-ethyloxy)-phenyl]-3-phenyl-1,2,4-oxadiazol
90			110-111	3,5-Diphenyl-1,2,4-oxadiazol
91			156-158	5-(2-Hydroxy-phenyl)-3-phenyl-1,2,4-oxadiazol
92			106-107	5-(2-Methoxy-phenyl)-3-phenyl-1,2,4-oxadiazol
93			199-200	5-(3-Hydroxy-phenyl)-3-phenyl-1,2,4-oxadiazol

94			176 ^a	5-(2-N,N-Dimethylamino-ethyl)-3-phenyl-1,2,4-oxadiazol
95			183-184 ^a	5-(4-N,N-Dimethylamino-butyl)-3-phenyl-1,2,4-oxadiazol
96			235-236 ^a	5-(N,N-Dimethylamino-methyl)-3-phenyl-1,2,4-oxadiazol
97			163-164 ^a	5-(3-N,N-Dimethylamino-propyl)-3-phenyl-1,2,4-oxadiazol
98			155-156 ^a	5-(2-N,N-Dimethylamino-ethyl-oxy)methyl-3-phenyl-1,2,4-oxadiazol
99			154-157 ^a	5-(2-N-Methylamino-phenyl)-3-phenyl-1,2,4-oxadiazol
100			221 ^a (Zers.)	5-[2-(N,N-Dimethylamino-methyl)-phenyl]-3-phenyl-1,2,4-oxadiazol
101			112-115 ^a (Zers.)	5-[2-N,N-Dimethylamino-ethyl-oxy-phenyl]methyl-3-phenyl-1,2,4-oxadiazol
102			190 ^a (Zers.)	5-[2-N,N-Dimethylamino-ethyl-mercapto-phenyl]methyl-3-phenyl-1,2,4-oxadiazol

a) Hydrochlorid; b) Fumarat

Tabelle 2

Oxadiazole der allgemeinen Formel (Ib)



Beispiel	R ¹	Z	Smp. [°C]	chemische Bezeichnung
103			122-123	3-[2-(4-Benzyl-piperazin-1-yl)-phenyl]-5-phenyl-1,2,4-oxadiazol
104			197-198 ^a	3-[2-(2-N,N-Diethylamino-ethyl-oxy)-phenyl]-5-(3-methyl-phenyl)-1,2,4-oxadiazol

5	105			189-191a	3-[2-(2-N,N-Diethylamino-ethyl-oxy)-phenyl]-5-(4-methyl-phenyl)-1,2,4-oxadiazol
10	106			194-195a	3-[2-N-[2-(N',N'-Dimethylamino)-ethyl]-aminophenyl]-5-phenyl-1,2,4-oxadiazol
15	107			195-196a	3-[2-(2-N,N-Diethylamino-ethyl-oxy)-phenyl]-5-(3-chlor-phenyl)-1,2,4-oxadiazol
20	108			156-157a	3-[2-(2-N,N-Diethylamino-ethyl-oxy)-phenyl]-5-(2-chlor-phenyl)-1,2,4-oxadiazol
25	109			209-210a	3-[2-(2-N,N-Diethylamino-ethyl-oxy)-phenyl]-5-(4-chlor-phenyl)-1,2,4-oxadiazol
30	110			166-167a	3-[2-(2-N-Morpholino-ethyloxy)-phenyl]-5-(3-methyl-phenyl)-1,2,4-oxadiazol
35	111			189-190a	3-[2-(2-N,N-Diethylamino-ethyl-oxy)-phenyl]-5-(2-methyl-phenyl)-1,2,4-oxadiazol
40	112			167-168a	3-[2-(2-N,N-Diethylamino-ethyl-oxy)-phenyl]-5-(2-hydroxy-phenyl)-1,2,4-oxadiazol
45	113			217-218a	3-[2-(2-N,N-Diethylamino-ethyl-oxy)-phenyl]-5-(4-fluor-phenyl)-1,2,4-oxadiazol
	114			174-175a	3-[2-(2-N,N-Diethylamino-ethyl-oxy)-phenyl]-5-(3-fluor-phenyl)-1,2,4-oxadiazol
	115			196-197a	3-[2-(2-N,N-Diethylamino-ethyl-oxy)-phenyl]-5-(2-fluor-phenyl)-1,2,4-oxadiazol
	116			188-189a	3-[2-(2-N,N-Diethylamino-ethyl-oxy)-phenyl]-5-(3-hydroxy-phenyl)-1,2,4-oxadiazol
	117			144-145a	3-[2-(2-N,N-Diethylamino-ethyl-oxy)-phenyl]-5-(2-methyloxy-phenyl)-1,2,4-oxadiazol

a) Hydrochlorid;

Überraschender Weise wurde gefunden, daß die erfindungsgemäßen Verbindungen eine Affinität zu den verschiedenen Rezeptortypen zeigen und eine neuroprotektive Wirkung aufweisen.

In vitro und in vivo Versuche haben gezeigt, daß die im Gehirn infolge von Hypoglykämie, Hypoxie, Anoxie und Ischämie auftretenden Zellschäden und Funktionsausfälle z. T. auf einer erhöhten synaptischen Aktivität beruhen. Neben Glutamat sind Histamin und Serotonin als Neurotransmitter von besonderer Bedeutung. Darüberhinaus werden die Konzentrationen von insbesondere Calcium und Natrium Ionen verändert.

Es ist bekannt, daß nach systemischer Applikation von Glutamat Neuronen im Gehirn von Mäusen zerstört werden (S.M. Rothman und T.W. Olney, Trends in Neurosciences 10 (1987) 299). Dieser Befund läßt unter anderem den Schluß zu, daß Glutamat eine Rolle bei neurodegenerativen Erkrankungen spielt (R. Schwarcz und B. Meldrum, The Lancet 11(1985)140). Weiterhin sind Substanzen wie z. B. Quisqualinsäure, Kaininsäure, Ibotensäure, Glutaminsäure, N-Methyl-D-asparaginsäure (NMDA) und α -Amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isooxazol-propionsäure (AMPA) als exogene bzw. endogene Neurotoxine bekannt. Gehirnläsionen, die mit solchen Substanzen induziert werden können, sind vergleichbar mit jenen, welche mit Zusammenhang mit Epilepsie und anderen neurodegenerativen Erkrankungen – wie z. B. Morbus Huntington und Morbus Alzheimer – auftreten. Substanzen und Ionen, welche die Aktivität der Glutamat-Rezeptoren und des mit diesem Rezeptor verbundenen Ionenkanals hemmen – wie z. B. kompetitive und nicht-kompetitive Antagonisten exzitatorischer Aminosäuren – schützen Gehirnzellen vor hypoxischen bzw. ischämischen Schäden. Diese Befunde zeigen, daß die Glutamat-Rezeptoren eine wichtige Rolle bei der Vermittlung des ischämischen Schadens

spielen.

Der Nachweis der Affinität zum AMPA Rezeptor wurde mittels Elektrophysiologie an neuronalen Zellen (Patch-Clamp-Methode) geführt (M. L. Mayer, L. Vyklicky and G. L. Westbrook, J. Physiol. 415 (1989) 329-350).

Die Testung erfolgte bei einer Testkonzentration von 100 μ M.

Tabelle 3

Hemmung des Kainat-induzierten Signals am AMPA-Rezeptor

Beispiel	AMPA Inh. [%]
18	98
14	97
31	97
7	97
2	96
10	96
11	96
21	96
19	94
20	93
34	93
24	91
17	90
25	87
30	87
1	86
9	85
16	86

Beispiel	AMPA Inh. [%]
45	85
4	84
51	81
66	81
15	80
39	79
40	77
3	71
62	65
42	64
41	62
44	59
56	54
54	51
37	37
65	28
28	23

Der Nachweis der Affinität zur "Na⁺ Kanal site 2"-Bindungsstelle wurde wie von G.B. Brown (J. Neurosci. 6 (1986) 2064) beschrieben geführt.

Die Testung erfolgte typischerweise bei einer Testkonzentration von 10 μ M. Die Hemmwerte sind in Tabelle 4 dargestellt.

Tabelle 4

Hemmung am Na-Kanal ($[^3\text{H}]\text{-B'TX}$)

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

Beispiel	Na ⁺ -Kanal Inh. [%]
11	100
17	100
18	100
66	100
20	99
62	99
10	95
19	94
34	93
65	92
2	91
25	91
9	90
21	89
39	89
41	89
31	88
37	88

Beispiel	Na ⁺ -Kanal Inh. [%]
7	87
1	86
15	85
45	85
30	84
16	83
28	82
14	80
42	79
3	79
24	79
4	78
44	74
40	72
56	70
51	62
54	54

Zellschädigungen durch Hypoglykämie, Hypoxie, Anoxie und Ischämie führen durch eine Mangelversorgung zu einem reduzierten Angebot von Energieträgern wie z. B. Glucose in Neuronen.

Effekte von Histamin Rezeptor Antagonisten auf Hypoxie- und Hypoglykämieinduzierte Schädigung von 2-Deoxyglukose-Aufnahme wurde an Ratten Hippocampus Slice-Präparationen untersucht (S. Shibata und S. Watanabe, Neuroscience Letters 151 (1993) 138). Zugabe von Histamin verschlimmert die Ischämie-induzierte Abnahme der 2-Deoxyglukose-Aufnahme. Es wurde gezeigt, daß Histamin H1 Rezeptor Antagonisten die ischämie-induzierte Reduktion der 2-Deoxyglukose-Aufnahme verbessert, während Histamin H2 Rezeptor Antagonisten hierauf keinen Effekt haben. Der protektive Effekt von Histamin H1 Rezeptor Antagonisten kann durch Histamin blockiert werden. Diese Untersuchung legt nahe, daß Histamin Rezeptoren eine wichtige Rolle in der Ischämie-induzierten Reduktion des Glucose-Metabolismus spielen.

Exzessive neuronale Aktivität kann in Kombination mit einem massiven Anstieg von Neurotransmittern zu einer neuronalen Degeneration in Tiermodellen mit transients cerebraler Ischämie führen (H. Benveniste, H. Drejer, A. Schous-

boe, N.H. Diemer, J. Neurochem. 43 (1984) 1369). Neuronale Aktivität kann durch Substanzen, die an Neurotransmitter Rezeptoren binden wie z. B. 5-Hydroxytryptamin inhibiert werden (R. Andrade, R.A. Nicoll, Soc. Neurosci. Abstr. 11 (1985) 297). Es konnte weiterhin gezeigt werden, daß Administration von 5-Hydroxytryptamin Agonisten in Tiermodellen mit Okklusion der mittleren cerebralen Arterie zu einer Reduktion des Infarktvolumen führen (J.H.M. Prehn, C. Backhaus, C. Karkoutly, J. Nuglisch, B. Peruche, C. Rossberg, J. Kriegelstein, Eur. J. Pharmacol. 203 (1991) 213).

Als Testsystem für den Nachweis der Affinität zu den folgenden Rezeptoren wurden Rezeptorbindungsstudien nach den folgenden Referenzen durchgeführt: Histamin H1 (S. Dini et al. Agents and Actions 33 (1991) 181); 5-Hydroxytryptamin 1A (M.D. Hall et al., J. Neurochem. 44 (1985) 1685); 5-Hydroxytryptamin 2A (J.E. Leysen et al., Mol Pharmacol. 21 (1982) 301); Die Testung erfolgte typischerweise bei einer Testkonzentration von 10 µM. Tabelle 5 faßt die Hemmwerte an obigen Rezeptoren zusammen:

Beispiel	H1 Inh. [%]
1	99
37	99
2	98
42	98
31	96
16	95
51	95
15	94
28	94
7	94
39	94

Beispiel	HT1a Inh. [%]
7	100
44	98
24	97
30	97
16	96
31	95
34	94
28	93
62	93
1	91
10	91

Beispiel	HT2a Inh. [%]
10	100
14	99
65	99
15	97
37	97
11	96
30	96
31	96
44	96
2	95
7	95

	34	93	14	91	42	95
5	25	92	21	91	9	94
	10	91	42	91	24	94
10	24	90	15	90	51	94
	54	90	37	88	3	93
15	65	90	20	87	20	93
	62	88	51	85	41	93
20	9	87	66	84	56	93
	11	87	2	79	25	92
25	30	87	19	77	45	92
	40	86	39	77	62	92
30	56	84	25	75	1	91
	44	82	54	72	28	91
35	14	78	40	69	18	90
	45	78	41	65	39	90
40	18	75	4	63	19	88
	4	74	9	56	66	87
45	41	74	45	54	16	84
	66	74	3	50	4	81
50	19	64	65	49	17	79
	20	63	18	48	34	78
55	3	44	56	46	54	77
	21	27	17	43	21	58
60	17	19	11	28	40	58

Nach H. Takahashi et al. (Stroke 26 (1995) 1676) sind Sigma Rezeptoren am Mechanismus von akuten Schädigungen nach transienter fokaler Ischämie involviert. Takahashi et al. konnten beispielsweise bei der Untersuchung eines potenten Liganden des Sigma Rezeptors im Modell der transienten fokalen Ischämie eine Reduktion des Infarktvolumens nachweisen.

Als Testsystem für den Nachweis der Affinität der erfindungsgemäßen Verbindungen zum Sigma Rezeptor wurden Rezeptorbindungsstudien nach E.W. Karbon, K. Naper, M.J. Pontecorvo, Eur. J. Pharmacol. 193 (1991) 21 durchgeführt.

Die Testung erfolgte typischerweise bei einer Testkonzentration von 10 μ M. Die Hemmwerte sind in untenstehender Tabelle angegeben.

Tabelle 6

Beispiel	Sigma Inh. [%]
11	93
41	93
4	90
42	85
17	84
24	84
25	84
10	83
34	82
56	82
15	80
20	79
66	79
19	78
28	77
30	77
18	76
37	76

Beispiel	Sigma Inh. [%]
62	76
31	75
16	74
45	74
9	68
51	68
14	65
1	62
2	62
7	59
39	57
44	56
65	54
21	52
54	49
3	41
40	0

Der Nachweis für die neuroprotektive Wirkung in vivo wurde in einem Schlaganfallmodell an der Ratte durchgeführt. Dabei wird eine permanente focale cerebrale Ischämie durch die operative Occlusion der Arteria cerebri media (MCAO) induziert (basierend auf A. Tamura, D.I. Graham, J. McCulloch und G.M. Teasdale, J. Cereb. Blood Flow Metab. 1 (1981) 53-60).

Mit 5-{2-[2-(N,N-Dimethylamino)ethyl]oxy-phenyl}-3-phenyl-1,2,4-oxadiazol (Beispiel 1) gelang es, das Läsionsvolumen deutlich und signifikant zu verkleinern.

Die oben beschriebenen Ergebnisse zeigen, daß die Oxadiazolderivate der allgemeinen Formel I bei neurodegenerativen Erkrankungen sowie Gehirnschämie verschiedener Genese eingesetzt werden können. Hierunter fallen beispielsweise: Status epilepticus, Hypoglykämie, Hypoxie, Anoxie, Gehirntrauma, Gehirnoedem, amyotrophe laterale Sklerose, Huntington's Disease, Morbus Alzheimer, Hypotonie, Herzinfarkt, Gehirn-Schlaganfall, perinatale Asphyxie, Psychose, Schizophrenie, Depression und Morbus Parkinson.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel (I) können allein oder in Kombination mit anderen erfindungsgemäßen

Wirkstoffen, gegebenenfalls auch in Kombination mit weiteren pharmakologisch aktiven Wirkstoffen, zur Anwendung gelangen. Geeignete Anwendungsformen sind beispielsweise Tabletten, Kapseln, Zäpfchen, Lösungen, – insbesondere Lösungen zur Injektion (s.c., i.v., i.m.) und Infusion – Säfte, Emulsionen oder dispersible Pulver. Hierbei soll der Anteil der pharmazeutisch wirksamen Verbindung(en) jeweils im Bereich von 0,5 bis 90 Gew.-%, bevorzugt 1 bis 50 Gew.-% der Gesamtzusammensetzung liegen, d. h. in Mengen die ausreichend sind, um den unten angegebenen Dosierungsbe-
 5 reich zu erreichen. Entsprechende Tabletten können beispielsweise durch Mischen des oder der Wirkstoffe mit bekann-
 10 ten Hilfsstoffen, beispielsweise inerten Verdünnungsmitteln, wie Calciumcarbonat, Calciumphosphat oder Milchsucker, Sprengmitteln, wie Maisstärke oder Alginsäure, Bindemitteln, wie Stärke oder Gelatine, Schmiermitteln, wie Magnesi-
 umstearat oder Talk, und/oder Mitteln zur Erzielung des Depoteffektes, wie Carboxymethylcellulose, Celluloseacetatph-
 15 thalat, oder Polyvinylacetat erhalten werden. Die Tabletten können auch aus mehreren Schichten bestehen.

Entsprechend können Dragees durch Überziehen von analog den Tabletten hergestellten Kernen mit üblicherweise in Drageeüberzügen verwendeten Mitteln, beispielsweise Kollidon oder Schellack, Gummi arabicum, Talk, Titandioxid oder Zucker, hergestellt werden. Zur Erzielung eines Depoteffektes oder zur Vermeidung von Inkompatibilitäten kann der Kern auch aus mehreren Schichten bestehen. Desgleichen kann auch die Drageehülle zur Erzielung eines Depotef-
 15 fectes aus mehreren Schichten bestehen wobei die oben bei den Tabletten erwähnten Hilfsstoffe verwendet werden kön-
 20 nen.

Säfte der erfindungsgemäßen Wirkstoffe beziehungsweise Wirkstoffkombinationen können zusätzlich noch ein Sü-
 20 ßungsmittel, wie Saccharin, Cyclamat, Glycerin oder Zucker sowie ein geschmacksverbesserndes Mittel, z. B. Aroma-
 stoffe, wie Vanillin oder Orangenextrakt, enthalten. Sie können außerdem Suspendierhilfsstoffe oder Dichtungsmittel,
 wie Natriumcarboxymethylcellulose, Netzmittel, beispielsweise Kondensationsprodukte von Fettalkoholen mit Ethylen-
 oxid, oder Schutzstoffe, wie p-Hydroxybenzoate, enthalten.

Injektions- und Infusionslösungen werden in üblicher Weise, z. B. unter Zusatz von Konservierungsmitteln, wie p-Hy-
 25 droxybenzoaten, oder Stabilisatoren, wie Alkalisalzen der Ethyldiamintetraessigsäure, gegebenenfalls unter Verwen-
 dung von Emulgiermitteln und/oder Dispergiermitteln, wobei beispielsweise bei der Verwendung von Wasser als Ver-
 dünnungsmittel gegebenenfalls organische Lösemittel als Lösevermittler bzw. Hilfslösemittel eingesetzt werden können,
 30 hergestellt und in Injektionsflaschen oder Ampullen oder Infusionsflaschen abgefüllt.

Die eine oder mehrere Wirkstoffe beziehungsweise Wirkstoffkombinationen enthaltenden Kapseln können beispie-
 35 lweise hergestellt werden, indem man die Wirkstoffe mit inerten Trägern, wie Milchsucker oder Sorbit, mischt und in Ge-
 latinkapseln einkapselt.

Geeignete Zäpfchen lassen sich beispielsweise durch Vermischen mit dafür vorgesehenen Trägermitteln, wie Neutral-
 40 fetten oder Polyäthylenglykol beziehungsweise dessen Derivaten, herstellen.

Als Hilfsstoffe seien beispielsweise Wasser, pharmazeutisch unbedenkliche organische Lösemittel, wie Paraffine
 45 (z. B. Erdölfraktionen), Öle pflanzlichen Ursprungs (z. B. Erdnuß- oder Sesamöl), mono- oder polyfunktionelle Alko-
 hole (z. B. Ethanol oder Glycerin), Trägerstoffe wie z. B. natürliche Gesteinsmehle (z. B. Kaoline, Tonerden, Talkum,
 50 Kreide) synthetische Gesteinsmehle (z. B. hochdisperse Kieselsäure und Silikate), Zucker (z. B. Rohr-, Milch- und Trau-
 benzucker) Emulgiermittel (z. B. Lignin, Sulfitaugen, Methylcellulose, Stärke und Polyvinylpyrrolidon) und Gleitmit-
 tel (z. B. Magnesiumstearat, Talkum, Stearinsäure und Natriumlaurylsulfat) erwähnt.

Die Applikation erfolgt in üblicher Weise, vorzugsweise parenteral – insbesondere auf dem Wege der Infusion – intra-
 55 venös. Im Falle der oralen Anwendung können die Tabletten selbstverständlich außer den genannten Trägerstoffen auch
 40 Zusätze, wie z. B. Natriumcitrat, Calciumcarbonat und Dicalciumphosphat zusammen mit verschiedenen Zuschlagstof-
 fen, wie Stärke, vorzugsweise Kartoffelstärke, Gelatine und dergleichen enthalten. Weiterhin können Gleitmittel, wie
 Magnesiumstearat, Natriumlaurylsulfat und Talkum zum Tablettieren mitverwendet werden. Im Falle wäßriger Suspen-
 sionen können die Wirkstoffe außer den obengenannten Hilfsstoffen mit verschiedenen Geschmacksaufbesserern oder
 Farbstoffen versetzt werden.

Für den Fall der parenteralen Anwendung können Lösungen der Wirkstoffe unter Verwendung geeigneter flüssiger
 45 Trägermaterialien eingesetzt werden. Die Dosierung für die intravenöse Anwendung liegt bei 1 500 mg pro Stunde, vor-
 zugsweise zwischen 5–250 mg pro Stunde.

Trotzdem kann es gegebenenfalls erforderlich sein, von den genannten Mengen abzuweichen, und zwar in Abhängig-
 50 keit vom Körpergewicht bzw. der Art des Applikationsweges, vom individuellen Verhalten gegenüber dem Medikament,
 der Art von dessen Formulierung und dem Zeitpunkt bzw. Intervall, zu welchen die Verabreichung erfolgt. So kann es in
 einigen Fällen ausreichend sein, mit weniger als der vorgenannten Mindestmenge auszukommen, während in anderen
 Fällen die genannte obere Grenze überschritten werden muß. Im Falle der Applikation größerer Mengen kann es emp-
 fehlenswert sein, diese in mehreren Einzelgaben über der Tag zu verteilen.

Ferner können die Verbindungen der allgemeinen Formel I bzw. deren Säureadditionssalze auch mit andersartigen
 55 Wirkstoffen kombiniert werden.

Die nachfolgenden Beispiele illustrieren die vorliegende Erfindung ohne sie jedoch in ihrem Umfang zu beschränken:

Pharmazeutische Formulierungsbeispiele

60	A) Tabletten	pro Tablette
	Wirkstoff	100 mg
	Milchsucker	140 mg
	Maisstärke	240 mg
	Polyvinylpyrrolidon	15 mg
65	Magnesiumstearat	5 mg
		500 mg

Der feingemahlene Wirkstoff, Milchsucker und ein Teil der Maisstärke werden miteinander vermischt. Die Mischung

DE 196 43 037 A 1

wird gesiebt, worauf man sie mit einer Lösung von Polyvinylpyrrolidon in Wasser befeuchtet, knetet, feuchtgranuliert und trocknet. Das Granulat, der Rest der Maisstärke und das Magnesiumstearat werden gesiebt und miteinander vermischt. Das Gemisch wird zu Tabletten geeigneter Form und Größe verpreßt.

B) Tabletten	pro Tablette	
Wirkstoff	80 mg	5
Milchzucker	55 mg	
Maisstärke	190 mg	
Mikrokristalline Cellulose	35 mg	
Polyvinylpyrrolidon	15 mg	10
Natrium-carboxymethylstärke	23 mg	
Magnesiumstearat	2 mg	
	400 mg	

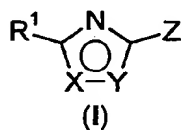
Der feingemahlene Wirkstoff, ein Teil der Maisstärke, Milchzucker, mikrokristalline Cellulose und Polyvinylpyrrolidon werden miteinander vermischt, die Mischung gesiebt und mit dem Rest der Maisstärke und Wasser zu einem Granulat verarbeitet, welches getrocknet und gesiebt wird. Dazu gibt man die Natriumcarboxymethylstärke und das Magnesiumstearat, vermischt und verpreßt das Gemisch zu Tabletten geeigneter Größe.

C) Ampullenlösung		
Wirkstoff	50 mg	20
Natriumchlorid	50 mg	
Aqua pro inj.	5 ml	

Der Wirkstoff wird bei Eigen-pH oder gegebenenfalls bei pH 5,5 bis 6,5 in Wasser gelöst und mit Natriumchlorid als Isotonans versetzt. Die erhaltene Lösung wird pyrogenfrei filtriert und das Filtrat unter aseptischen Bedingungen in Ampullen abgefüllt, die anschließend sterilisiert und zugeschmolzen werden. Die Ampullen enthalten 5 mg, 25 mg und 50 mg Wirkstoff.

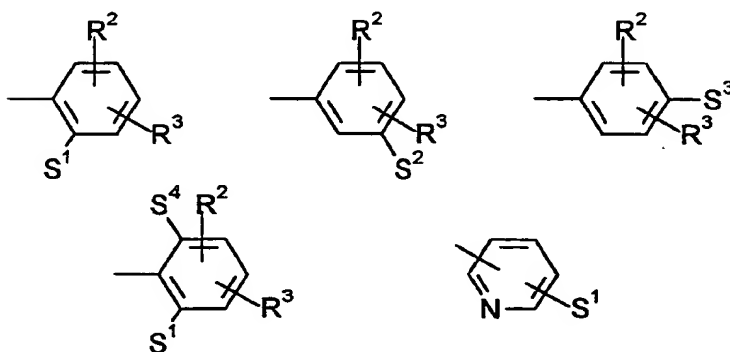
Patentansprüche

1. Oxadiazol-Derivate der allgemeinen Formel (I)



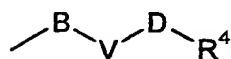
worin

X und Y Sauerstoff oder Stickstoff, wobei X und Y nicht beide gleichzeitig Sauerstoff oder Stickstoff sind, Z ein Rest der Formel



worin

S¹ ein Rest der Formel



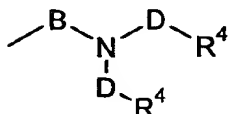
worin V Sauerstoff, Schwefel oder NR⁷ bedeutet und B und D, gleich oder verschieden, eine C₁-C₁₀-Alkylen-,

DE 196 43 037 A 1

C₂-C₁₀-Alkenylen- oder C₂-C₁₀-Alkinylen-Brücke repräsentieren, die durch -CN, -CHO, -COOR⁷, -CONISO₂R⁷, -CONR⁵R⁶, -CH=NOR⁷, -COR⁸, -CH(OR⁷)R⁸, -CH(OR⁷)₂, -CH=CH-R⁹, -NR⁵R⁶, -NHCOR⁷, -NHCONR⁵R⁶, -NHCOOR⁷, -OR⁷, -OCOR⁷, -OCOOR⁷, -OCONR⁵R⁶, -SR⁷, -SO₂R⁷, -SOR⁷, -SO₂R⁷, -SO₃H, -SO₂NR⁵R⁶, Halogen, 1,3-Dioxolan oder 1,3-Dioxan substituiert sein kann,
S¹ ein Rest der Formel

5

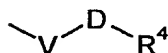
10



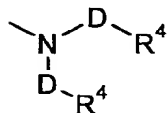
15

wobei B und D die oben genannte Bedeutung aufweisen und die beiden Gruppen D sowie die beiden Reste R⁴ gleich oder verschieden sind,
S¹ ein Rest der Formel

20



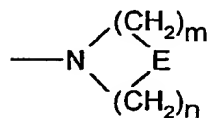
25



30

wobei D die oben genannte Bedeutung aufweist und die beiden Gruppen D sowie die beiden Reste R⁴ gleich oder verschieden sind,
S¹ ein Rest der Formel

35



40

in dem E Sauerstoff, Schwefel oder NR⁷ bedeutet (mit n, m = 1, 2 oder 3 und n+m>2), wobei der Rest gegebenenfalls substituiert ist durch Halogen, =O, -OR⁷, -OCOR⁷ oder einen oder mehrere C₁-C₄-Alkyl-, C₂-C₆-Alkenyl- oder C₂-C₆-Alkynyl-Reste;
S² ein Rest der Formel

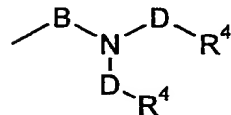
45

50



wobei B, V und D die oben genannte Bedeutung aufweisen,
S² ein Rest der Formel

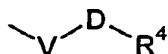
55



60

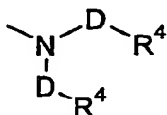
wobei B und D die oben genannte Bedeutung aufweisen und die beiden Gruppen D sowie die beiden Reste R⁴ gleich oder verschieden sind
S² ein Rest der Formel

65



DE 196 43 037 A 1

wobei V und D die oben genannte Bedeutung aufweisen,
S² ein Rest der Formel



5

wobei D die oben genannte Bedeutung aufweist und die beiden Gruppen D sowie die beiden Reste R⁴ gleich oder verschieden sind;
S³ ein Rest der Formel

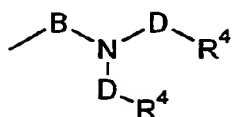
10



15

wobei B, V und D die oben genannte Bedeutung aufweisen,
S³ ein Rest der Formel

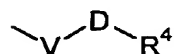
20



25

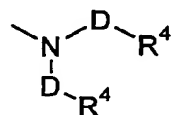
wobei B und D die oben genannte Bedeutung aufweisen und die beiden Gruppen D sowie die beiden Reste R⁴ gleich oder verschieden sind
S³ ein Rest der Formel

30



wobei V und D die oben genannte Bedeutung aufweisen,
S³ ein Rest der Formel

35



40

wobei D die oben genannte Bedeutung aufweist und die beiden Gruppen D sowie die beiden Reste R⁴ gleich oder verschieden sind;
S⁴ ein Rest der Formel

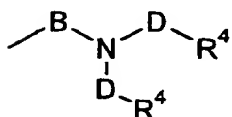
45



50

wobei B, V und D die oben genannte Bedeutung aufweisen,
S⁴ ein Rest der Formel

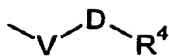
55



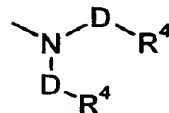
60

wobei B und D die oben genannte Bedeutung aufweisen und die beiden Gruppen D sowie die beiden Reste R⁴ gleich oder verschieden sind,
S⁴ ein Rest der Formel

65



wobei V und D die oben genannte Bedeutung aufweisen,
S⁴ ein Rest der Formel



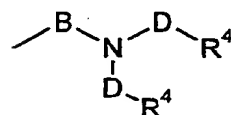
wobei D die oben genannte Bedeutung aufweist und die beiden Gruppen D sowie die beiden Reste R⁴ gleich oder verschieden sind;

R¹ Wasserstoff, ein C₁-C₁₀-Alkyl-, C₂-C₁₀-Alkenyl- oder C₂-C₁₀-Alkynyl-Rest, der gegebenenfalls ein- oder mehrfach durch -CN, -CHO, -COOR⁷, -CONHSO₂R⁷, -CONR⁵R⁶, -CH=NOR⁷, -COR⁸, -CH(OR⁷)R⁸, -CH(OR⁷)₂, -CH=CH-R⁹, -NR⁵R⁶, -NHCOR⁷, -NHCONR⁵R⁶, -NHCOOR⁷, =O, -OR⁷, -OCOR⁷, -OCOOR⁷, -OCONR⁵R⁶, -SR⁷, -SO₂R⁷, -SOR⁷, -SO₂R⁷, -SO₃H, -SO₂NR⁵R⁶, Halogen, 1,3-Dioxolan oder 1,3-Dioxan substituiert ist,

R¹ Phenyl, das gegebenenfalls direkt oder über eine Alkylbrücke mit 1 bis 4 C-Atomen ein-, zwei- oder dreifach durch einen oder mehrere der Reste Halogen, -C₁-C₄-Alkyl, -CF₃, -CHO, -COOR⁷, -CONR⁵R⁶, -CONHSO₂R⁷, -CR⁷=NOR⁷, -COR⁸, -CH(OH)R⁸, -CH(OR⁷)₂, -CH=CH-R⁹, -NR⁵R⁶, -NO₂, -C₁-C₄-Alkyl-NR⁵R⁶, -NHCOR⁷, -NHCOOR⁷, -NHCONR⁵R⁶, -NH-SO₂-R⁷, -OR⁷, -OCOR⁷, OCONR⁵R⁶, -SR⁷, -SOR⁷, -SO₂R⁷, -SO₃H, -SO₂NR⁵R⁶ oder durch einen Rest der Formel

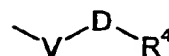


wobei B, V oder D die oben genannte Bedeutung aufweisen,
substituiert ist,
R¹ Phenyl, das durch einen Rest der Formel

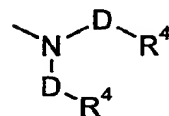


substituiert ist, wobei B und D die oben genannte Bedeutung aufweisen und die beiden Gruppen D sowie die beiden Reste R⁴ gleich oder verschieden sind,

R¹ Phenyl, das durch einen Rest der Formel



substituiert ist, wobei V und D die oben genannte Bedeutung aufweisen,
R¹ Phenyl, das durch einen Rest der Formel



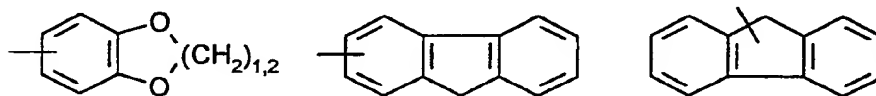
substituiert ist, wobei D die oben genannte Bedeutung aufweist und die beiden Gruppen D sowie die beiden Reste R⁴ gleich oder verschieden sind

R¹ Phenyl-C₁-C₆-alkyl-, bevorzugt Phenyl-C₁-C₄-alkyl-, Phenyl-C₂-C₆alkenyl- oder Phenyl-C₂-C₆-alkinyl-, wobei der Phenylring gegebenenfalls entweder direkt oder über eine Alkylbrücke mit 1 bis 4 C-Atomen substituiert ist durch einen oder mehrere, bevorzugt einen der Reste, Halogen, -C₁-C₄-Alkyl, -CF₃, -CHO, -COOR⁷, -CONR⁵R⁶, -CONHSO₂R⁷, -CR⁷=NOR⁷, -COR⁸, -CH(OH)R⁸, -CH(OR⁷)₂, -CH=CH-R⁹, -NR⁵R⁶, -NO₂, -C₁-C₄-Alkyl-NR⁵R⁶, -NHCOR⁷, -NHCOOR⁷, -NHCONR⁵R⁶, -NH-SO₂-R⁷, -OR⁷, -OCOR⁷, -OCONR⁵R⁶, -SR⁷, -SOR⁷, -SO₂R⁷, -SO₃H oder -SO₂NR⁵R⁶,

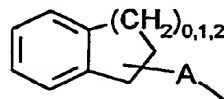
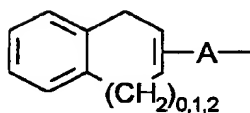
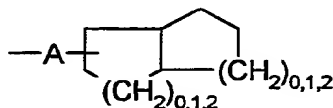
R¹ C₃-C₇-Cycloalkyl-C₁-C₆-alkyl-, C₃-C₇-Cycloalkyl-C₂-C₆-alkenyl-, C₃-C₇-Cycloalkyl-C₂-C₆-alkinyl-, wobei

der Cycloalkylrest gegebenenfalls entweder direkt oder über eine Alkylenbrücke mit 1 bis 4 C-Atomen substituiert ist durch einen oder mehrere – bevorzugt einen – der Reste $-\text{CN}$, $-\text{CHO}$, $-\text{COOR}^7$, $-\text{CONHSO}_2\text{R}^7$, $-\text{CONR}^5\text{R}^6$, $-\text{CH}=\text{NOR}^7$, $-\text{COR}^8$, $-\text{CH}(\text{OR}^7)\text{R}^8$, $-\text{CH}(\text{OR}^7)_2$, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{R}^9$, $-\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{NHCOR}^7$, $-\text{NHCONR}^5\text{R}^6$, $-\text{NHCOOR}^7$, $=\text{O}$, $-\text{OR}^7$, $-\text{OCOR}^7$, $-\text{OCOOR}^7$, $-\text{OCONR}^5\text{R}^6$, $-\text{SR}^7$, $-\text{SO}_2\text{R}^7$, $-\text{SOR}^7$, $-\text{SO}_2\text{R}^7$, $-\text{SO}_3\text{H}$, $-\text{SO}_2\text{NR}^5\text{R}^6$, Halogen, 1,3-Dioxolan oder 1,3-Dioxan, R^1 einen Rest der Formel M-, $\text{M}-\text{C}_1-\text{C}_6$ -Alkyl-, $\text{M}-\text{CONH}-\text{C}_1-\text{C}_6$ -Alkyl-, $\text{M}-\text{CONH}-\text{C}_2-\text{C}_6$ -Alkenyl-, $\text{M}-\text{CONH}-\text{C}_2-\text{C}_6$ -Alkinyl-, $\text{M}-\text{NH}-\text{CO}-\text{C}_1-\text{C}_6$ -Alkyl-, $\text{M}-\text{NH}-\text{CO}-\text{C}_1-\text{C}_6$ -Alkenyl-, $\text{M}-\text{NH}-\text{CO}-\text{C}_1-\text{C}_6$ -Alkinyl-, $\text{M}-\text{C}_2-\text{C}_6$ -Alkenylen- oder $\text{M}-\text{C}_2-\text{C}_6$ -Alkinylen-, wobei M ein C- oder N-verknüpfter 5, 6 oder 7-gliedriger Heterocyclus ist, der ein oder mehrere Heteroatome aus der Gruppe Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel enthält und gegebenenfalls ein oder mehrfach, bevorzugt einfach durch Phenyl, substituiertes Phenyl, Benzyl, substituiertes Benzyl, C_1-C_4 -Alkyl, Halogen, $-\text{OR}^7$, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{OH}$, $=\text{O}$, ein Ketal, Ethylketal, $-\text{COOH}$, $-\text{SO}_3\text{H}$, $-\text{COOR}^7$, $-\text{CONR}^5\text{R}^6$, $-\text{COR}^8$, $-\text{SO}_2-\text{R}^7$ oder $-\text{CONR}^5\text{R}^6$ substituiert sein kann, R^1 C_3-C_7 -Cycloalkyl, das gegebenenfalls durch $-\text{CN}$, $-\text{CHO}$, $-\text{COOR}^7$, $-\text{CONHSO}_2\text{R}^7$, $-\text{CONR}^5\text{R}^6$, $-\text{CH}=\text{NOR}^7$, $-\text{COR}^8$, $-\text{CH}(\text{OR}^7)\text{R}^8$, $-\text{CH}(\text{OR}^7)_2$, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{R}^9$, $-\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{NHCOR}^7$, $-\text{NHCONR}^5\text{R}^6$, $-\text{NHCOOR}^7$, $=\text{O}$, $-\text{OR}^7$, $-\text{OCOR}^7$, $-\text{OCOOR}^7$, $-\text{OCONR}^5\text{R}^6$, $-\text{SR}^7$, $-\text{SO}_2\text{R}^7$, $-\text{SOR}^7$, $-\text{SO}_2\text{R}^7$, $-\text{SO}_3\text{H}$, $-\text{SO}_2\text{NR}^5\text{R}^6$, Halogen, 1,3-Dioxolan oder 1,3-Dioxan substituiert ist,

R^1 ein gegebenenfalls durch C_1-C_4 -Alkyl, bevorzugt Methyl substituiertes Norbornan-, Norbornen-, ein C_3-C_6 -Dicycloalkyl-methyl-, bevorzugt Dicyclopropylmethyl-, Adamantan- oder Noradamantan-Rest, R^1 ein gegebenenfalls substituiertes Rest der Formel



R^1 ein gegebenenfalls substituiertes Rest der Formel



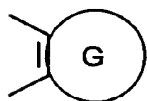
wobei A eine Einfachbindung oder ein Alkylen, ein Alkenylen oder ein Alkinylen mit bis zu 6, bevorzugt mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen in der Kette ist,

R^1 ein [3,3,0]-Bicyclooctan, bevorzugt ein [3,3,0]-Bicyclooctan-2-yl;

R^2 und R^3 die gleich oder verschieden sein können Wasserstoff, Mercapto, NR^5R^6 , Halogen, Nitro, CF_3 , $-\text{OR}^7$, $-\text{SR}^7$, COOR^7 , ein C_1-C_{10} -Alkyl-, C_2-C_{10} -Alkenyl- oder C_2-C_{10} -Alkinyl-Rest, der gegebenenfalls durch $-\text{CN}$, $-\text{CHO}$, $-\text{COOR}^7$, $-\text{CONHSO}_2\text{R}^7$, $-\text{CONR}^5\text{R}^6$, $-\text{CH}=\text{NOR}^7$, $-\text{COR}^8$, $-\text{CH}(\text{OR}^7)\text{R}^8$, $-\text{CH}(\text{OR}^7)_2$, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{R}^9$, $-\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{NHCOR}^7$, $-\text{NHCONR}^5\text{R}^6$, $-\text{NHCOOR}^7$, $=\text{O}$, $-\text{OR}^7$, $-\text{OCOR}^7$, $-\text{OCOOR}^7$, $-\text{OCONR}^5\text{R}^6$, $-\text{SR}^7$, $-\text{SO}_2\text{R}^7$, $-\text{SOR}^7$, $-\text{SO}_2\text{R}^7$, $-\text{SO}_3\text{H}$, $-\text{SO}_2\text{NR}^5\text{R}^6$, Halogen, 1,3-Dioxolan oder 1,3-Dioxan substituiert ist oder

R^2 und R^3 C_6-C_{10} -Aryl, bevorzugt Phenyl, Aryl- C_1-C_6 -alkyl, bevorzugt Benzyl, C_6-C_{10} -Aryloxy, bevorzugt Phenyloxy,

R^2 und R^3 zusammen einen Rest der allgemeinen Formel



wobei G einen ankondensierten, einfach oder mehrfach – bevorzugt mehrfach – ungesättigten 5, 6 oder 7-gliedrigen Ring darstellt, der ein oder mehrere Heteroatome aus der Gruppe Sauerstoff, Stickstoff oder Schwefel enthalten kann und gegebenenfalls durch OR^7 , NR^5R^6 , Halogen, CN, Nitro, CF_3 , COOR^7 , C_1-C_{10} -Alkyl, C_2-C_{10} -Alkenyl oder C_2-C_{10} -Alkinyl substituiert ist;

R^4 Hydroxy, Halogen, Nitro, CF_3 , CN, Mercapto, C_1-C_6 -Alkylmercapto, C_6-C_{10} -Aryl, bevorzugt Phenyl, Aryl- C_1-C_6 -alkyl, bevorzugt Benzyl, Aryl- C_2-C_6 -alkylenyl oder Aryl- C_2-C_6 -alkinyl, wobei der aromatische Ring ein-

oder mehrfach durch Halogen, $-C_1-C_4$ -Alkyl, $-CF_3$, $-CHO$, $-COOR^7$, $-CONR^5R^6$, $-CONHSO_2R^7$, $-CR^7=NOR^7$, $-COR^8$, $-CII(OH)R^8$, $-CII(OR^7)_2$, $-CII=CII-R^9$, $-NR^5R^6$, $-NO_2$, $-C_1-C_4$ -Alkyl- $-NR^5R^6$, $-NIICOR^7$, $-NIICOOR^7$, $-NHCONR^5R^6$, $-NH-SO_2-R^7$, $-OR^7$, $-OCOR^7$, $-OCONR^5R^6$, $-SR^7$, $-SOR^7$, $-SO_2R^7$, $-SO_3H$ oder $-SO_2NR^5R^6$ substituiert ist,

5 R^4 Aryl- C_1-C_6 -alkyloxy, bevorzugt Benzoyloxy, wobei der aromatische Ring ein- oder mehrfach durch Halogen, $-C_1-C_4$ -Alkyl, $-CF_3$, $-CHO$, $-COOR^7$, $-CONR^5R^6$, $-CONHSO_2R^7$, $-CR^7=NOR^7$, $-COR^8$, $-CH(OH)R^8$, $-CH(OR^7)_2$, $-CH=CH-R^9$, $-NR^5R^6$, $-NO_2$, $-C_1-C_4$ -Alkyl- $-NR^5R^6$, $-NHCOR^7$, $-NHCOOR^7$, $-NHCONR^5R^6$, $-NH-SO_2-R^7$, $-OR^7$, $-OCOR^7$, $-OCONR^5R^6$, $-SR^7$, $-SOR^7$, $-SO_2R^7$, $-SO_3H$ oder $-SO_2NR^5R^6$ substituiert ist,

10 R^4 C_6-C_{10} -Aryloxy, bevorzugt Phenyl, wobei der aromatische Ring ein- oder mehrfach durch Halogen, $-C_1-C_4$ -Alkyl, $-CF_3$, $-CHO$, $-COOR^7$, $-CONR^5R^6$, $-CONHSO_2R^7$, $-CR^7=NOR^7$, $-COR^8$, $-CH(OH)R^8$, $-CH(OR^7)_2$, $-CH=CH-R^9$, $-NR^5R^6$, $-NO_2$, $-C_1-C_4$ -Alkyl- $-NR^5R^6$, $-NHCOR^7$, $-NHCOOR^7$, $-NHCONR^5R^6$, $-NH-SO_2-R^7$, $-OR^7$, $-OCOR^7$, $-OCONR^5R^6$, $-SR^7$, $-SOR^7$, $-SO_2R^7$, $-SO_3H$ oder $-SO_2NR^5R^6$ substituiert sein kann,

15 R^4 ein 5, 6 oder 7-gliedriger Heterocyclus, der als Heteroatom ein oder mehrere Atome aus der Gruppe Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel enthält, über ein C-Atom angeknüpft ist und gegebenenfalls ein oder mehrfach, bevorzugt einfach, durch Benzyl, C_1-C_4 -Alkyl, Halogen, $-OR^7$, $-CN$, $-NO_2$, $-NH_2$, $-CH_2NR^5R^6$, $-OH$, $=O$, ein Ketal, Ethylenketal, $-COOH$, $-SO_3H$, $-COOR^7$, $-CONR^5R^6$, $-COR^8$, $-SO_2R^7$ oder $-CONR^5R^6$ substituiert sein kann,

20 R^4 ein C_1-C_{10} -Alkyloxy-, C_2-C_{10} -Alkenyloxy- oder C_2-C_{10} -Alkinyloxy-Rest, der gegebenenfalls durch $-CN$, $-CHO$, $-COOR^7$, $-CONHSO_2R^7$, $-CONR^5R^6$, $-CH=NOR^7$, $-COR^8$, $-CH(OR^7)R^8$, $-CH(OR^7)_2$, $-CH=CH-R^9$, $-NR^5R^6$, $-NHCOR^7$, $-NHCONR^5R^6$, $-NHCOOR^7$, $=O$, $-OR^7$, $-OCOR^7$, $-OCOOR^7$, $-OCONR^5R^6$, $-SR^7$, $-SO_2R^7$, $-SOR^7$, $-SO_2R^7$, $-SO_3H$, $-SO_2NR^5R^6$, Halogen, 1,3-Dioxolan oder 1,3-Dioxan substituiert ist,

R^4 C_3-C_8 -Cycloalkyloxy, bevorzugt Cyclopentyloxy oder Cyclohexyloxy, welches gegebenenfalls durch $=O$, $-OR^7$ oder $OCOR^7$ substituiert ist,

R^4 ein Amin der Formel NR^5R^6

25 R^5 Wasserstoff, C_3-C_6 -Cycloalkyl, ein C_1-C_{10} -Alkyl-, bevorzugt C_1-C_4 -Alkyl-, C_2-C_{10} -Alkenyl-, bevorzugt C_2-C_6 -Alkenyl, oder C_2-C_{10} -Alkynyl-, bevorzugt C_1-C_4 -Alkynyl-Rest, der gegebenenfalls durch Hydroxy, Phenyl, substituiertes Phenyl, Benzyl, substituiertes Benzyl, $-NR^7R^7$, wobei die beiden Reste R^7 gleich oder verschieden sein können, C_1 bis C_8 -bevorzugt C_1 bis C_4 -Alkoxy substituiert sein kann,

30 R^5 C_6-C_{10} -Aryl, bevorzugt Phenyl, das gegebenenfalls durch Halogen, $-OR^7$, C_1-C_4 -Alkyl, bevorzugt $-CH_3$, $-NR^7R^7$, wobei die beiden Reste R^7 gleich oder verschieden sein können, $-SO_3H$, oder $-COOR^7$ substituiert ist;

R^6 Wasserstoff, eine gegebenenfalls substituierte Cycloalkylgruppe mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen, eine verzweigte oder unverzweigte Alkyl-, Alkenyl- oder Alkynylgruppe mit bis zu 10, bevorzugt 1-4 Kohlenstoffatomen, die gegebenenfalls durch Hydroxy, Phenyl, substituiertes Phenyl, Benzyl, substituiertes Benzyl, $-NR^7R^7$, wobei die beiden Reste R^7 gleich oder verschieden sein können, C_1 bis C_8 -bevorzugt C_1 bis C_4 -Alkoxy substituiert sein kann,

35 R^6 C_6-C_{10} -Aryl, bevorzugt Phenyl, das gegebenenfalls durch Halogen, $-OR^7$, C_1-C_4 -Alkyl, bevorzugt $-CH_3$, $-NR^7R^7$, wobei die beiden Reste R^7 gleich oder verschieden sein können, $-SO_3H$, oder $-COOR^7$ substituiert ist, oder R^5 und R^6 bilden zusammen mit dem Stickstoffatom einen gesättigten oder ungesättigten 5- oder 6-Ring, der als weitere Heteroatome Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel enthalten kann, wobei der Heterocyclus durch eine verzweigte oder unverzweigte Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, bevorzugt Methyl substituiert sein kann oder einen der folgenden Reste tragen kann

40 $-(CH_2)_n$ -Phenyl, $-(CH_2)_n$ - NH_2 , $-(CH_2)_n$ - $NH-C_1-C_4$ -Alkyl, $-(CH_2)_n$ - $N(C_1-C_8$ -Alkyl) $_2$, $-(CH_2)_n$ - $NHCOOR^7$ ($n = 1, 2, 3, 4$), Halogen, $-OR^7$, $-CN$, $-NO_2$, $-NR^7R^7$, wobei die beiden Reste R^7 gleich oder verschieden sein können $-SO_3H$, $-COOR^7$, $-CONR^7R^7$, wobei die beiden Reste R^7 gleich oder verschieden sein können, $-SO_2R^7$, $=O$ oder ein Ketal – bevorzugt $-O-CH_2-CH_2-O-$;

45 R^7 Wasserstoff, C_1-C_4 -Alkyl, C_2-C_4 -Alkenyl, C_2-C_4 -Alkynyl, einen Benzyl- oder Phenyl-Rest, der gegebenenfalls ein- oder mehrfach substituiert ist durch OH, Chlor, Brom oder OCH_3 ;

R^8 C_1-C_4 -Alkyl, C_2-C_4 -Alkenyl, C_2-C_4 -Alkynyl, Phenyl, Benzyl, C_3-C_6 -Cycloalkyl;

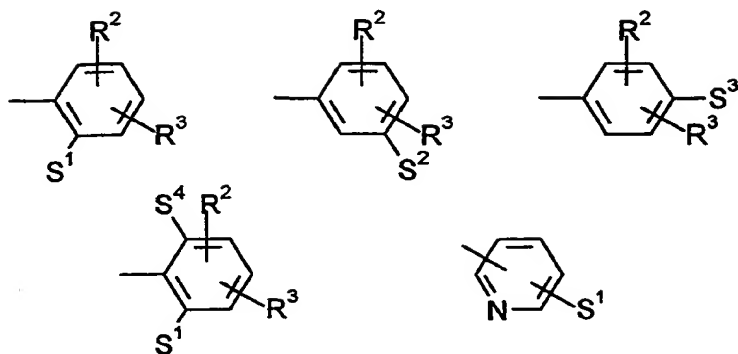
R^9 $-COOR^7$, $-CH_2OR^7$, $-CONR^5R^6$, Wasserstoff, C_1-C_4 -Alkyl oder Phenyl bedeuten,

50 gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, ihrer Enantiomere, in Form ihrer Diastereomere und ihrer Gemische, sowie gegebenenfalls ihrer pharmakologisch unbedenklichen Säureadditionssalze.

2. Oxadiazol-Derivate der allgemeinen Formel (I) worin

X und Y Sauerstoff oder Stickstoff, wobei X und Y nicht beide gleichzeitig Sauerstoff oder Stickstoff sind,

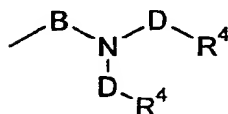
Z ein Rest der Formel



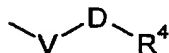
worin
S¹ ein Rest der Formel



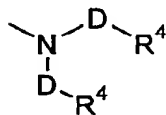
worin V Sauerstoff, Schwefel oder NR⁷ bedeutet und B und D, gleich oder verschieden, eine C₁-C₄-Alkylen-, C₂-C₄-Alkenylen- oder C₂-C₄-Alkinylen-Brücke repräsentieren, die durch -OR⁷, -NR⁵R⁶ oder Halogen, bevorzugt Fluor, Chlor oder Brom substituiert ist,
S¹ ein Rest der Formel



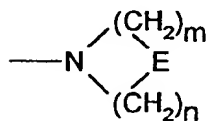
wobei B und D die oben genannte Bedeutung aufweisen und die beiden Gruppen D sowie die beiden Reste R⁴ gleich oder verschieden sind,
S¹ ein Rest der Formel



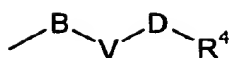
wobei V und D die oben genannte Bedeutung aufweisen,
S¹ ein Rest der Formel



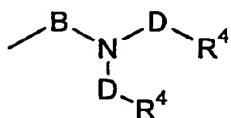
wobei D die oben genannte Bedeutung aufweist und die beiden Gruppen D sowie die beiden Reste R⁴ gleich oder verschieden sind,
S¹ ein Rest der Formel



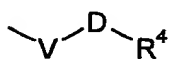
in dem E Sauerstoff, Schwefel oder NR⁷ darstellt (mit n, m = 1, 2 oder 3 und n+m>2) und der Rest gegebenenfalls substituiert ist durch Halogen, bevorzugt Fluor, Chlor oder Brom, =O, -OR⁷ oder einen oder mehrere C₁-C₄-Alkyl-Reste;
S² ein Rest der Formel



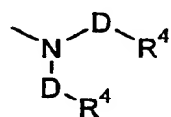
wobei B, V und D die oben genannte Bedeutung aufweisen,
S² ein Rest der Formel



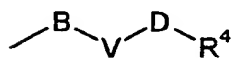
wobei B und D die oben genannte Bedeutung aufweisen und die beiden Gruppen D sowie die beiden Reste R⁴ gleich oder verschieden sind
S² ein Rest der Formel



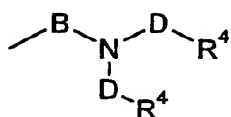
wobei V und D die oben genannte Bedeutung aufweisen,
S² ein Rest der Formel



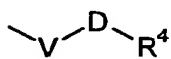
wobei D die oben genannte Bedeutung aufweist und die beiden Gruppen D sowie die beiden Reste R⁴ gleich oder verschieden sind;
S³ ein Rest der Formel



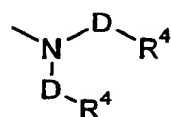
wobei B, V und D die oben genannte Bedeutung aufweisen,
S³ ein Rest der Formel



wobei B und D die oben genannte Bedeutung aufweisen und die beiden Gruppen D sowie die beiden Reste R⁴ gleich oder verschieden sind,
S³ ein Rest der Formel

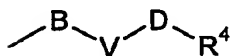


wobei V und D die oben genannte Bedeutung aufweisen,
S³ ein Rest der Formel



DE 196 43 037 A 1

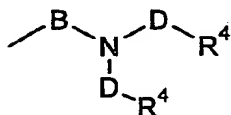
wobei D die oben genannte Bedeutung aufweist und die beiden Gruppen D sowie die beiden Reste R^4 gleich oder verschieden sind;
 S^4 ein Rest der Formel



5

wobei B, V und D die oben genannte Bedeutung aufweisen,
 S^4 ein Rest der Formel

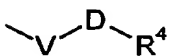
10



15

wobei B und D die oben genannte Bedeutung aufweisen und die beiden Gruppen D sowie die beiden Reste R^4 gleich oder verschieden sind
 S^4 ein Rest der Formel

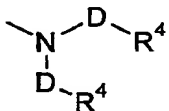
20



25

wobei V und D die oben genannte Bedeutung aufweisen,
 S^4 ein Rest der Formel

30



35

wobei D die oben genannte Bedeutung aufweist und die beiden Gruppen D sowie die beiden Reste R^4 gleich oder verschieden sind;

R^1 Wasserstoff, ein C_1 - C_4 -Alkyl-, bevorzugt Methyl-, C_2 - C_4 -Alkenyl- oder C_2 - C_4 -Alkinyl-Rest, der gegebenenfalls durch $-OR^7$, $-NR^5R^6$, Halogen, bevorzugt Fluor, Chlor oder Brom, $-COOR^7$ substituiert ist,
 R^1 Phenyl, das gegebenenfalls ein oder mehrfach durch einen oder mehrere der Reste Halogen, bevorzugt Fluor, Chlor oder Brom, $-C_1$ - C_4 -Alkyl, $-CF_3$, $-CR^7=NOR^7$, $-NR^5R^6$, $-NO_2$, $-OR^7$ oder durch einen Rest der Formel

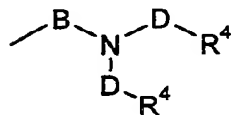
40



45

wobei B, V und D die obenangegebene Bedeutung aufweisen substituiert ist,
 R^1 Phenyl, das durch einen Rest der Formel

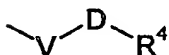
50



55

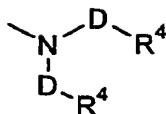
substituiert ist, wobei B und D die oben genannte Bedeutung aufweisen und die beiden Gruppen D sowie die beiden Reste R^4 gleich oder verschieden sind,
 R^1 Phenyl, das durch einen Rest der Formel

60



65

substituiert ist, wobei V und D die oben genannte Bedeutung aufweisen,
 R^1 Phenyl, das durch einen Rest der Formel



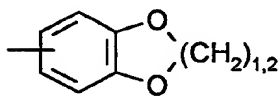
substituiert ist, wobei D die oben genannte Bedeutung aufweist und die beiden Gruppen D sowie die beiden Reste R^4 gleich oder verschieden sind

R^1 Phenyl- C_1-C_4 -alkyl-, bevorzugt Benzyl, Phenyl- C_2-C_4 -alkenyl- oder Phenyl- C_2-C_4 -alkinyl-, wobei der Phenylring gegebenenfalls ein oder mehrfach substituiert ist durch Halogen, bevorzugt Fluor, Chlor oder Brom, $-C_1-C_4$ -Alkyl, $-CF_3$, $-CR^7=NOR^7$, $-NR^5R^6$, $-NO_2$ oder $-OR^7$,

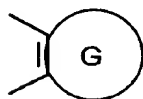
R^1 einen Rest der Formel M-, M- C_1-C_4 -Alkyl-, M- C_2-C_4 -Alkenyl- oder M- C_2-C_4 -Alkinyl-, wobei M ein C- oder N-verknüpfter 5 oder 6-gliedriger Heterocyclus ist, der ein oder mehrere Heteroatome aus der Gruppe Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel enthält und gegebenenfalls ein oder mehrfach, bevorzugt einfach durch Benzyl, C_1-C_4 -Alkyl, bevorzugt Methyl, Halogen, bevorzugt Fluor, Chlor oder Brom, $-OR^7$, $-NR^5R^6$, oder $=O$ substituiert sein kann, R^1 C_3-C_7 -Cycloalkyl, bevorzugt Cyclopropyl oder Cyclopentyl, das gegebenenfalls durch $=O$ oder $-OR^7$ substituiert ist, wobei der Cycloalkyl-Rest gegebenenfalls über eine C_1-C_4 -Alkyl-Brücke verknüpft sein kann,

R^1 ein gegebenenfalls durch C_1-C_4 -Alkyl, bevorzugt Methyl substituierter Norbornan-, Norbornen-, ein C_3-C_6 -Dicycloalkyl-methyl-, bevorzugt Dicyclopropylmethyl-, Adamantan- oder Noradamantan-Rest,

R^1 ein gegebenenfalls ein oder mehrfach durch Halogen, Hydroxy oder Methoxy substituierter Rest der Formel



R^2 und R^3 die gleich oder verschieden sein können Wasserstoff, Hydroxy, Amino, bevorzugt NR^5R^6 , Halogen, bevorzugt Fluor, Chlor oder Brom, C_1-C_4 -Alkyloxy, bevorzugt Methyloxy, C_1-C_4 -Alkyl, R^2 und R^3 zusammen einen Rest der allgemeinen Formel



wobei G einen ankondensierten, einfach oder mehrfach – bevorzugt mehrfach – ungesättigten 5 oder 6-gliedrigen Ring darstellt, der ein Heteroatom aus der Gruppe Sauerstoff oder Stickstoff enthalten kann;

R^4 OR^7 , CN oder NR^5R^6 ;

R^5 Wasserstoff, C_3-C_6 -Cycloalkyl, ein C_1-C_4 -Alkyl-, C_2-C_4 -Alkenyl- oder C_2-C_4 -Alkinyl-Rest, der gegebenenfalls durch Hydroxy, Phenyl oder $-NR^7R^7$, wobei die beiden Reste R^7 gleich oder verschieden sein können, substituiert sein kann,

R^5 Phenyl, das gegebenenfalls durch Halogen, bevorzugt Fluor, Chlor oder Brom, Hydroxy, Methoxy, Methyl oder $-NR^7R^7$, wobei die beiden Reste R^7 gleich oder verschieden sein können, substituiert ist;

R^6 Wasserstoff, C_3-C_6 -Cycloalkyl, ein C_1-C_4 -Alkyl-, C_2-C_4 -Alkenyl- oder C_2-C_4 -Alkinyl-Rest, der gegebenenfalls durch Hydroxy, Phenyl, oder $-NR^7R^7$, wobei die beiden Reste R^7 gleich oder verschieden sein können, substituiert sein kann

R^6 Phenyl, das gegebenenfalls durch Halogen, bevorzugt Fluor, Chlor oder Brom, Hydroxy, Methoxy, Methyl oder $-NR^7R^7$, wobei die beiden Reste R^7 gleich oder verschieden sein können, substituiert ist, oder

R^5 und R^6 bilden zusammen mit dem Stickstoffatom einen gesättigten oder ungesättigten 5- oder 6-Ring, der als weitere Heteroatome Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel enthalten kann, wobei der Heterocyclus durch Benzyl oder durch eine verzweigte oder unverzweigte Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, bevorzugt Methyl substituiert sein kann;

R^7 Wasserstoff, C_1-C_4 -Alkyl, C_2-C_4 -Alkenyl, C_2-C_4 -Alkinyl, einen Benzyl- oder Phenyl-Rest, der gegebenenfalls ein- oder mehrfach substituiert ist durch OH, Methoxy oder Halogen, bevorzugt Fluor, Chlor oder Brom;

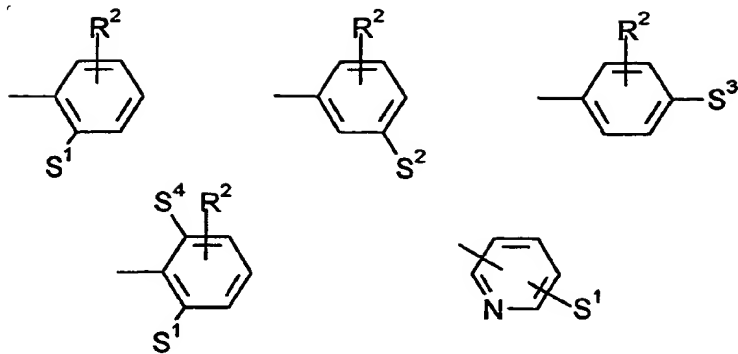
R^8 C_1-C_4 -Alkyl, C_2-C_4 -Alkenyl, C_2-C_4 -Alkinyl, Phenyl, Benzyl oder C_3-C_6 -Cycloalkyl;

R^9 $-COOR^7$, $-CH_2OR^7$, $-CONR^5R^6$, Wasserstoff, C_1-C_4 -Alkyl oder Phenyl, bedeuten, gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, ihrer Enantiomere, in Form ihrer Diastereomere und ihrer Gemische, sowie gegebenenfalls ihrer pharmakologisch unbedenklichen Säureadditionssalze.

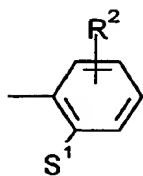
3. Verbindungen der allgemeinen Formel (I) worin

X und Y Sauerstoff oder Stickstoff, wobei X und Y nicht beide gleichzeitig Sauerstoff oder Stickstoff sind,

Z ein Rest der Formel



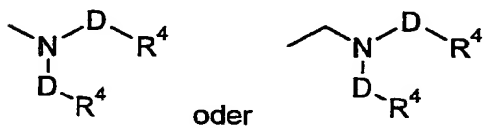
bevorzugt



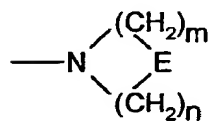
worin
S¹ ein Rest der Formel



mit der Maßgabe, daß V Sauerstoff, Schwefel oder NR⁷ ist und D eine C₁-C₄-Alkyl-Brücke repräsentiert,
S¹ ein Rest der Formel



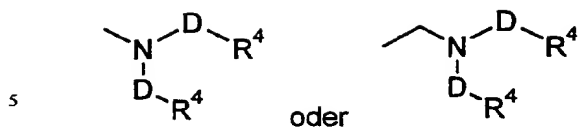
wobei D die oben genannte Bedeutung aufweist und die beiden Gruppen D sowie die beiden Reste R⁴ gleich oder
verschieden sind,
S¹ ein Rest der Formel



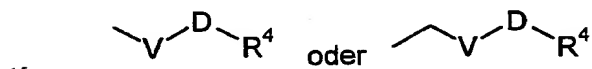
in dem E Sauerstoff oder NR⁷ darstellt (mit n, m = 1 oder 2 und n+m>2);
S² ein Rest der Formel



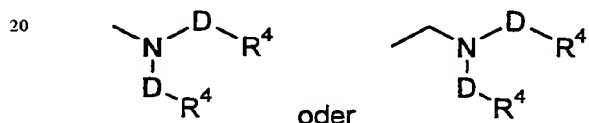
wobei V und D die oben genannte Bedeutung aufweisen,
S² ein Rest der Formel



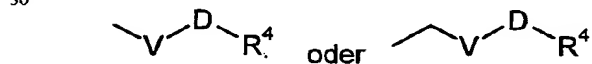
wobei D die oben genannte Bedeutung aufweist und die beiden Gruppen D sowie die beiden Reste R^4 gleich oder verschieden sind;
 10 S^3 ein Rest der Formel



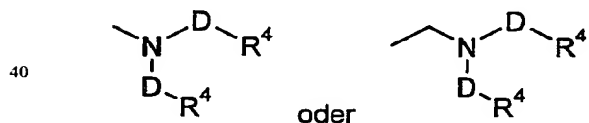
wobei V und D die oben genannte Bedeutung aufweisen,
 S^3 ein Rest der Formel



wobei D die oben genannte Bedeutung aufweist und die beiden Gruppen D sowie die beiden Reste R^4 gleich oder verschieden sind;
 25 S^4 ein Rest der Formel



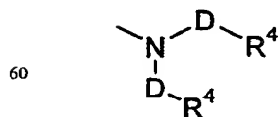
wobei V und D die oben genannte Bedeutung aufweisen,
 35 S^4 ein Rest der Formel



wobei D die oben genannte Bedeutung aufweist und die beiden Gruppen D sowie die beiden Reste R^4 gleich oder verschieden sind;
 45 R^1 Methyl, Benzyl oder Phenyl, wobei der Phenylring ein oder mehrfach durch einen oder mehrere der Reste Fluor, Chlor oder Brom, $-C_1-C_4$ -Alkyl, $-CF_3$, $-CR^7=NR^7$, $-NR^5R^6$, $-NO_2$ oder $-OR^7$ substituiert sein kann,
 R^1 Phenyl, das durch einen Rest der Formel



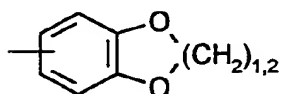
substituiert ist, mit der Maßgabe, daß V Sauerstoff oder NR^7 ist und D eine C_1-C_4 -Alkyl-Brücke repräsentiert,
 55 R^1 Phenyl, das durch einen Rest der Formel



substituiert ist, wobei D die oben genannte Bedeutung aufweist und die beiden Gruppen D sowie die beiden Reste R^4 gleich oder verschieden sind,
 65 R^1 ein C- oder N-verknüpfter 5 oder 6-gliedriger Heterocyclus, der ein oder mehrere Heteroatome aus der Gruppe Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel enthält und gegebenenfalls ein oder mehrfach durch Benzyl, Methyl, Fluor, Chlor, Brom oder Hydroxy substituiert sein kann,

DE 196 43 037 A 1

R¹ Cyclopropyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl, die gegebenenfalls durch =O oder -OR⁷ substituiert sind,
R¹ Norboman, Norbornen, Dicyclopropylmethyl, Adamantan oder Noradamantan, die gegebenenfalls durch Me-
thyl substituiert sind,
R¹ ein Rest der Formel



R¹ -CII=CII-Phenyl, wobei der Phenylring durch Methoxy oder Hydroxy substituiert sein kann;

R² Wasserstoff, Fluor, Chlor, Brom, C₁-C₄-Alkyloxy, C₁-C₄-Alkyl oder Hydroxy;

R⁴ CN oder NR⁵R⁶;

R⁵ Wasserstoff, C₁-C₃-Alkyl, Benzyl oder Phenyl;

R⁶ Wasserstoff, C₁-C₃-Alkyl, Benzyl oder Phenyl; oder

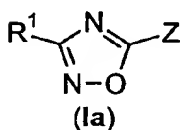
R⁵ und R⁶ bilden zusammen mit dem Stickstoffatomeinen gesättigten oder ungesättigten 5- oder 6-Ring, der als weitere Heteroatome Stickstoff oder Sauerstoff enthalten kann, wobei der Heterocyclus ein oder mehrfach durch Methyl substituiert sein kann;

R⁷ Wasserstoff, C₁-C₄-Alkyl, ein Benzyl- oder Phenyl-Rest, wobei der Phenylring gegebenenfalls ein- oder mehrfach substituiert ist durch OH, Fluor, Chlor, Brom oder OCH₃,

bedeuten,

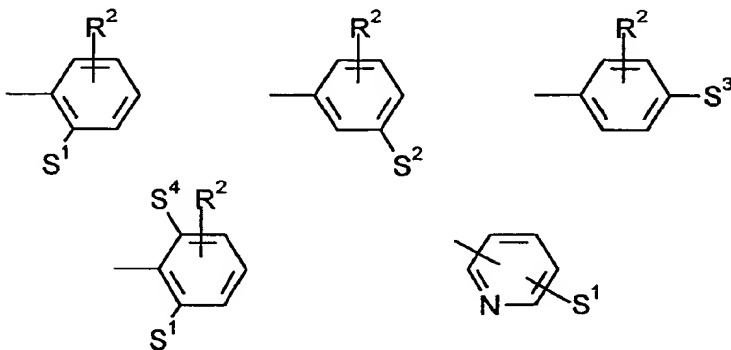
gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, ihrer Enantiomere, in Form ihrer Diastereomere und ihrer Gemische, sowie gegebenenfalls ihrer pharmakologisch unbedenklichen Säureadditionssalze.

4. Verbindungen der allgemeinen Formel (Ia)

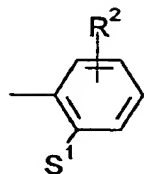


worin

Z ein Rest der Formel



bevorzugt



worin

S¹ ein Rest der Formel

(CH₂)_{0,1} V (CH₂)_{2,3} R⁴

wobei V entweder Sauerstoff, Schwefel oder NR⁷ repräsentiert,

S¹ Piperazin-1-yl, 4-Methyl-piperazin-1-yl oder 4-Benzyl-piperazin-1-yl;

S² ein Rest der Formel

-(CH₂)_{0,1}-O-(CH₂)_{2,3}-R⁴

S³ ein Rest der Formel

-(CH₂)_{0,1}-O-(CH₂)_{2,3}-R⁴

S³ ein Rest der Formel

O (CH₂)₂ R⁴

S⁴ ein Rest der Formel

-(CH₂)_{0,1}-O-(CH₂)_{2,3}-R⁴

R¹ Methyl, Cyclopropyl, Cyclopentyl, Benzyl oder Phenyl, wobei der Phenylring ein- oder mehrfach durch einen oder mehrere der Reste Fluor, Chlor, Brom, -C₁-C₄-Alkyl, -CF₃, -CMe=NOH, -NR⁵R⁶, -NO₂ oder -OR⁷ substituiert sein kann,

R¹ Phenyl, das durch einen Rest der Formel

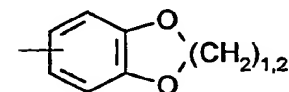
-O-(CH₂)_{2,3}-R⁴

substituiert ist,

R¹ Furan, Thiophen, Pyridin oder Pyrrol, die gegebenenfalls ein- oder mehrfach durch Methyl substituiert sein können,

R¹ Norboman, Norbornen, Adamantan oder Noradamantan,

R¹ ein Rest der Formel



R¹ -CH=CH-Phenyl, wobei der Phenylring durch Hydroxy substituiert sein kann;

R² Wasserstoff, Fluor, Chlor, Brom, C₁-C₄-Alkyloxy, C₁-C₄-Alkyl oder Hydroxy;

R⁴ CN oder NR⁵R⁶,

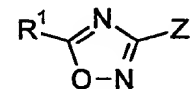
R⁴ N-Morpholinyl, N-Pyrrolidinyl, N-Piperidinyl, N-Piprazinyl, 4-Methylpiperazin-1-yl oder 4-Benzylpiperazin-1-yl;

R⁵ Wasserstoff, C₁-C₃-Alkyl, Benzyl oder Phenyl;

R⁶ Wasserstoff, C₁-C₃-Alkyl, Benzyl oder Phenyl;

R⁷ Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Propyl, iso-Propyl, Butyl, tert.-Butyl, ein Benzyl- oder Phenyl-Rest, wobei der Phenylring gegebenenfalls ein- oder mehrfach substituiert ist durch OH oder OCH₃, bedeuten, gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, ihrer Enantiomere, in Form ihrer Diastereomere und ihrer Gemische, sowie gegebenenfalls ihrer pharmakologisch unbedenklichen Säureadditionssalze.

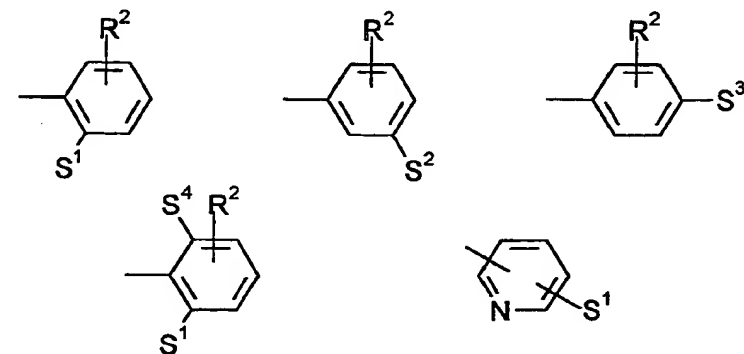
5. Verbindungen der allgemeinen Formel (Ib)



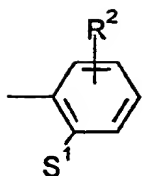
(Ib)

worin

Z ein Rest der Formel



bevorzugt



worin

S¹ ein Rest der Formel

-(CH₂)_{0,1}-V-(CH₂)_{2,3}-R⁴

wobei V entweder Sauerstoff oder NR⁷ repräsentiert,

S¹ Piperazin-1-yl, 4-Methyl-piperazin-1-yl oder 4-Benzyl-piperazin-1-yl;

S² ein Rest der Formel

-(CH₂)-(O-(CH₂)_{2,3}-R⁴

S³ ein Rest der Formel

-(CH₂)_{0,1}-O-(CH₂)_{2,3}-R⁴

S³ ein Rest der Formel

-O-(CH₂)₂-R⁴

S⁴ ein Rest der Formel

-(CH₂)_{0,1}-O-(CH₂)_{2,3}-R⁴

R¹ Methyl, Cyclopropyl, Cyclopentyl, Benzyl oder Phenyl, wobei der Phenylring ein oder mehrfach durch einen oder mehrere der Reste Fluor, Chlor, Brom, -C₁-C₄-Alkyl, -CF₃, -CMe=NOH, -NR⁵R⁶, -NO₂ oder -OR⁷ substituiert sein kann,

R¹ Phenyl, das durch einen Rest der Formel

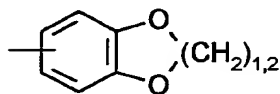
-O-(CH₂)_{2,3}-R⁴

substituiert ist,

R¹ Furan, Thiophen, Pyridin oder Pyrrol, die gegebenenfalls ein- oder mehrfach durch Methyl substituiert sein können,

R¹ Norbornan, Norbornen, Adamantan oder Noradamantan,

R¹ ein Rest der Formel



R¹ -CII=CII-Phenyl, wobei der Phenylring durch Hydroxy substituiert sein kann;

R² Wasserstoff, Fluor, Chlor, Brom, C₁-C₄-Alkyloxy, C₁-C₄-Alkyl oder Hydroxy;

R⁴ CN oder NR⁵R⁶,

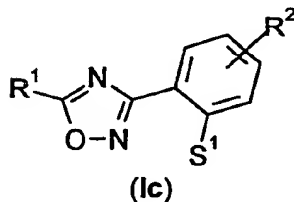
R⁴ N-Morpholinyl, N-Pyrrolidinyl, N-Piperidinyl, N-Piperazinyl, 4-Methylpiperazin-1-yl oder 4-Benzyl-piperazin-1-yl;

R⁵ Wasserstoff, C₁-C₃-Alkyl, Benzyl oder Phenyl;

R⁶ Wasserstoff, C₁-C₃-Alkyl, Benzyl oder Phenyl;

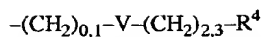
R⁷ Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Propyl, iso-Propyl, Butyl, tert. -Butyl, ein Benzyl- oder Phenyl-Rest, wobei der Phenylring gegebenenfalls ein- oder mehrfach substituiert ist durch OH oder OCH₃, bedeuten gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, ihrer Enantiomere, in Form ihrer Diastereomere und ihrer Gemische, sowie gegebenenfalls ihrer pharmakologisch unbedenklichen Säureadditionssalze.

6. Verbindungen der allgemeinen Formel (Ic)



worin

S¹ ein Rest der Formel

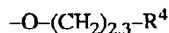


wobei V entweder Sauerstoff oder NR⁷ repräsentiert,

S¹ Piperazin-1-yl, 4-Methyl-piperazin-1-yl oder 4-Benzyl-piperazin-1-yl;

R¹ Methyl, Cyclopropyl, Cyclopentyl, Benzyl oder Phenyl, wobei der Phenylring ein oder mehrfach durch einen oder mehrere der Reste Fluor, Chlor, Brom, -C₁-C₄-Alkyl, -CF₃, -CMe=NOH, -NR⁵R⁶, -NO₂ oder -OR⁷ substituiert sein kann,

R¹ Phenyl, das durch einen Rest der Formel

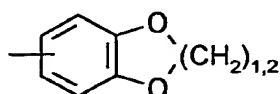


substituiert ist,

R¹ Turan, Thiophen, Pyridin oder Pyrrol, die gegebenenfalls ein- oder mehrfach durch Methyl substituiert sein können,

R¹ Norboman, Norbornen, Adamantan oder Noradamantan,

R¹ ein Rest der Formel



R¹ -CH=CH-Phenyl, wobei der Phenylring durch Hydroxy substituiert sein kann;

R² Wasserstoff, Fluor, Chlor, Brom, C₁-C₄-Alkyloxy, C₁-C₄-Alkyl oder Hydroxy;

R⁴ CN oder NR⁵R⁶,

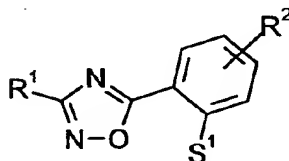
R⁴ N-Morpholinyl, N-Pyrrolidinyl, N-Piperidinyl, N-Piperazinyl, 4-Methylpiperazin-1-yl oder 4-Benzyl-piperazin-1-yl;

R⁵ Wasserstoff, C₁-C₃-Alkyl, Benzyl oder Phenyl;

R⁶ Wasserstoff, C₁-C₃-Alkyl, Benzyl oder Phenyl;

R⁷ Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Propyl, iso-Propyl, Butyl, tert.-Butyl, ein Benzyl- oder Phenyl-Rest, wobei der Phenylring gegebenenfalls ein- oder mehrfach substituiert ist durch OH oder OCH₃, bedeuten, gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, ihrer Enantiomere, in Form ihrer Diastereomere und ihrer Gemische, sowie gegebenenfalls ihrer pharmakologisch unbedenklichen Säureadditionssalze.

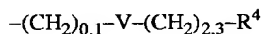
7. Verbindungen der allgemeinen Formel (Id)



(Id)

worin

S¹ ein Rest der Formel

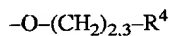


wobei V entweder Sauerstoff, Schwefel oder NR⁷ repräsentiert,

S¹ Piperazin-1-yl, 4-Methyl-piperazin-1-yl oder 4-Benzyl-piperazin-1-yl;

R¹ Methyl, Cyclopropyl, Cyclopentyl, Benzyl oder Phenyl, wobei der Phenylring ein oder mehrfach durch einen oder mehrere der Reste Fluor, Chlor, Brom, -C₁-C₄-Alkyl, -CF₃, -CMe=NOH, -NR⁵R⁶, -NO₂ oder -OR⁷ substituiert sein kann,

R¹ Phenyl, das durch einen Rest der Formel

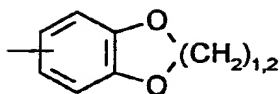


substituiert ist,

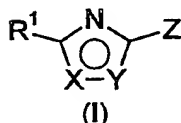
R¹ Furan, Thiophen, Pyridin oder Pyrrol, die gegebenenfalls ein- oder mehrfach durch Methyl substituiert sein können,

R¹ Norboman, Norbornen, Adamantan oder Noradamantan,

R¹ ein Rest der Formel

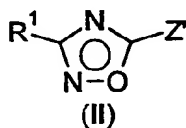


- R^1 -CH=CH-Phenyl, wobei der Phenylring durch Hydroxy substituiert sein kann;
 R^2 Wasserstoff, Fluor, Chlor, Brom, C_1 - C_4 -Alkyloxy, C_1 - C_4 -Alkyl oder Hydroxy;
 R^4 CN oder NR^5R^6 ,
 R^4 N-Morpholinyl, N-Pyrrolidinyl, N-Piperidinyl, N-Piperazinyl, 4-Methylpiperazin-1-yl oder 4-Benzyl-piperazin-1-yl;
 R^5 Wasserstoff, C_1 - C_3 -Alkyl, Benzyl oder Phenyl;
 R^6 Wasserstoff, C_1 - C_3 -Alkyl, Benzyl oder Phenyl;
 R^7 Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Propyl, iso-Propyl, Butyl, tert.-Butyl, ein Benzyl- oder Phenyl-Rest, wobei der Phenylring gegebenenfalls ein- oder mehrfach substituiert ist durch OH oder OCH_3 , bedeuten
 gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, ihrer Enantiomere, in Form ihrer Diastereomere und ihrer Gemische, sowie
 gegebenenfalls ihrer pharmakologisch unbedenklichen Säureadditionssalze.
 8. Verwendung einer Verbindung der allgemeinen Formel (I) gemäß Anspruch 1 bis 7 als Arzneimittel.
 9. Verwendung einer Verbindung der allgemeinen Formel (I) gemäß Anspruch 1 bis 7 als Arzneimittel mit neuroprotektiver Wirkung.
 10. Verwendung einer Verbindung der allgemeinen Formel (I) gemäß Anspruch 1 bis 7 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von neurodegenerativen Erkrankungen sowie Gehirnschämie verschiedener Genese.
 11. Pharmazeutische Zubereitungen, enthaltend als Wirkstoff eine oder mehrere Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gemäß den Ansprüchen 1 bis 7 oder deren physiologisch verträgliche Säureadditionssalze in Kombination mit üblichen Hilfs- und/oder Trägerstoffen.
 12. Verfahren zur Herstellung von Oxadiazol-Derivaten der allgemeinen Formel (I),

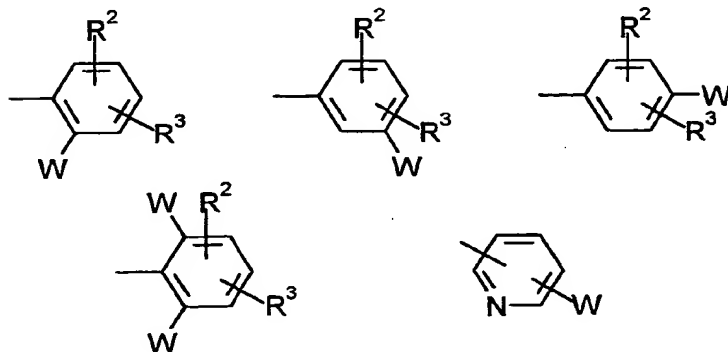


worin

- a) X Stickstoff und Y Sauerstoff bedeuten und R^1 und Z die in den Ansprüchen 1 bis 7 genannte Bedeutung aufweisen,
 dadurch gekennzeichnet, daß ein Oxadiazol-Derivat der allgemeinen Formel (II)



worin R^1 die in den Ansprüchen 1 bis 7 genannte Bedeutung hat und Z' einen Rest der Formel



darstellt,

W eine nukleophile Gruppe der Formel VII oder B-VII repräsentiert wobei V, B, R^2 und R^3 die in den Ansprüchen 1 bis 7 genannte Bedeutung aufweisen,

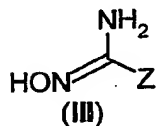
DE 196 43 037 A 1

unter basischen Reaktionsbedingungen mit Elektrophilen der allgemeinen Formel

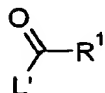
$L-D-R^4$

wobei L eine Abgangsgruppe wie beispielsweise Chlor, Brom, Iod, Methansulfonyl, Trifluormethansulfonyl oder auch p-Toluolsulfonyl darstellt und D und R^4 eine der in den Ansprüchen 1 bis 7 genannten Bedeutungen aufweisen, umgesetzt wird.

b) X Sauerstoff und Y Stickstoff bedeuten und R^1 und Z die in den Ansprüchen 1 bis 7 genannte Bedeutung aufweisen, dadurch gekennzeichnet, daß ein aromatisches Hydroxylamin der allgemeinen Formel (III)

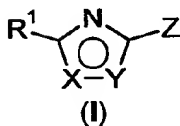


wobei Z die in den Ansprüchen 1 bis 7 dargestellte Bedeutung aufweist, mit Carbonsäure-Derivaten der allgemeinen Formel

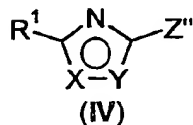


wobei L' beispielsweise Chlor, Brom oder Alkyloxy bedeutet und R^1 die zuvor genannte Bedeutung aufweist, umgesetzt wird.

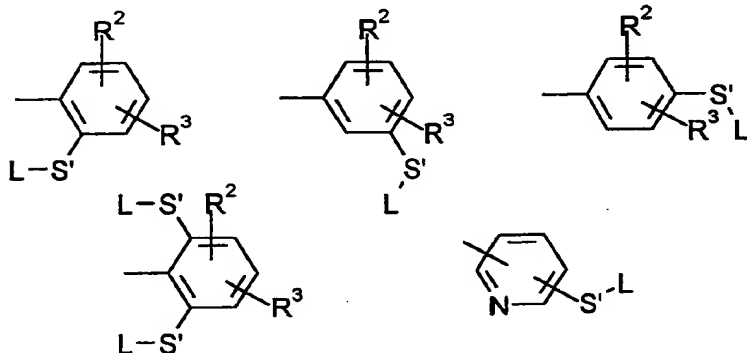
13. Verfahren zur Herstellung von Oxadiazol-Derivaten der allgemeinen Formel (I),



worin R^1 und Z die in den Ansprüchen 1 bis 7 genannten Bedeutungen aufweisen, dadurch gekennzeichnet, daß ein Oxadiazol-Derivat der allgemeinen Formel (IV)



worin Z' einen Rest der Formel



DE 196 43 037 A 1

darstellt, wobei S' einen Rest der Formel

-B-V-D- oder -V-D-

repräsentiert, L eine Abgangsgruppe wie beispielsweise Chlor, Brom, Iod, Methansulfonyl, Trifluormethansulfonyl oder p-Toluolmethansulfonyl bedeutet und B, V, D, R¹, R² und R³ die in den Ansprüchen 1 bis 7 genannte Bedeutung aufweisen,
mit einem Nukleophil der Formel

H-R⁵ 10

wobei R⁵ die in den Ansprüchen 1 bis 7 angegebene Bedeutung aufweist,
umgesetzt wird.

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

- Leerseite -